

## Chromen-4-on-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft Chromen-4-on-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung zur Pflege, Konservierung oder Verbesserung des allgemeinen Zustandes der Haut oder Haare und zur Prophylaxe gegen zeit- und/oder lichtinduzierte Alterungsprozesse der menschlichen Haut oder menschlicher Haare und zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hautkrankheiten. Ferner betrifft die Erfindung Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an solchen Chromen-4-on-Derivaten.

Die menschliche Haut unterliegt gewissen Alterungsprozessen, die teilweise auf intrinsische Prozesse (chronoaging) und teilweise auf exogene Faktoren (environmental, z.B. photoaging) zurückzuführen sind. Zusätzlich können vorübergehende oder auch andauernde Veränderungen des Hautbildes auftreten, wie Akne, fettige oder trockene Haut, Keratosen, Rosaceae, lichtempfindliche, entzündliche, erythematöse, allergische oder autoimmunreaktive Reaktionen wie Dermatosen und Photodermatosen.

Zu den exogenen Faktoren zählen insbesondere das Sonnenlicht oder künstliche Strahlungsquellen mit vergleichbarem Spektrum sowie Verbindungen, die durch die Strahlung entstehen können, wie undefinierte reaktive Photoprodukte, die auch radikalisch oder ionisch sein können. Zu diesen Faktoren zählen auch Zigarettenrauch und die darin enthaltenen reaktiven Verbindungen wie Ozon, freie Radikale, beispielsweise das Hydroxylradikal, Singulett-Sauerstoff und andere reaktive Sauerstoff- oder Stickstoffverbindungen, die die natürliche Physiologie oder Morphologie der Haut stören.

Durch den Einfluß dieser Faktoren kann es unter anderem zu direkten Schäden an der DNA der Hautzellen kommen sowie an den Kollagen-, Elastin- oder Glycosaminoglycanmolekülen der extrazellulären Matrix, die für die Festigkeit der Haut verantwortlich sind. Darüberhinaus kann es zu einer Beeinflussung der Signaltransduktionsketten kommen, an deren Ende die Aktivierung matrixabbauender Enzyme steht. Wichtige Vertreter dieser Enzyme sind die Matrixmetalloproteinasen (MMPs, z.B.

Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine), deren Aktivität zusätzlich durch TIMPs (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases) reguliert wird.

Die Folgen der o.g. Alterungsprozesse sind Verdünnung der Haut, schwächere Verzahnung von Epidermis und Dermis, Reduktion der Zellzahl sowie der versorgenden Blutgefäße. Dabei kommt es zur Ausbildung von feinen Linien und Falten, die Haut wird ledig und es können Pigmentstörungen auftreten.

Die gleichen Faktoren wirken auch auf Haare, wo es ebenfalls zu einer Schädigung kommen kann. Die Haare werden spröde, weniger elastisch und glanzlos. Die Oberflächenstruktur der Haare ist geschädigt.

Kosmetische oder dermatologische Pflegeprodukte mit Eigenschaften, die den beschriebenen oder vergleichbaren Prozessen entgegenwirken oder deren schädliche Folgen mindern oder rückgängig machen sollen, zeichnen sich häufig durch folgende spezifische Eigenschaften aus - radikalfangend, antioxidativ, entzündungshemmend oder feuchthaltend wirksam. Sie verhindern oder reduzieren u.a. die Aktivität der matrixabbauenden Enzyme oder regulieren die Neusynthese von Kollagen, Elastin oder Proteoglycanen.

Die Verwendung von Antioxidantien oder Radikalfängern in kosmetischen Zubereitungen ist an sich hinlänglich bekannt. So ist der Einsatz des antioxidativen Vitamin E in Sonnenschutzformulierungen üblich. Dennoch bleibt auch hier die erzielte Wirkung hinter der erhofften weit zurück.

Vitamin A und Vitamin-A-Derivate, wie Retinsäure, Retinol und Retinol-Ester, wirken auf die Differenzierung von Epithelzellen und werden daher zur Prophylaxe und Behandlung zahlreicher den Hautzustand beeinträchtigender Phänomene eingesetzt; z.B. ist die Verwendung gegen Akne, Psoriasis, Altersflecken, Hautverfärbungen und Falten beschrieben. (vgl. z.B. WO 93/19743, WO 02/02074).

Allerdings wird auch eine hautirritierende Wirkung von Retinol und Derivaten in der Literatur beschrieben (z.B. WO 94/07462). Durch diese

Nebenwirkungen ist die Anwendung von Retinol auf eng begrenzte Bereiche beschränkt, wobei eine Überdosierung vermieden werden muss. Es besteht daher Bedarf nach Wirkstoffen, die ein Retinol-ähnliches Wirkspektrum aufweisen, die beschriebenen Nebenwirkungen jedoch nicht oder zumindest nur in verminderter Form aufweisen.

Aufgrund des immer größer werdenden Bedarfs an Wirkstoffen zur vorbeugenden Behandlung von menschlicher Haut und menschlicher Haare gegen Alterungsprozesse und schädigenden Umwelteinflüssen war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Wirkstoffe bereitzustellen, die die bereits eingangs genannten Wirkungen zeigen, ausreichend oxidations- und photostabil sowie gut formulierbar sein sollen. Die damit hergestellten Zubereitungen sollen ferner möglichst ein niedriges Irritationspotential für die Haut aufweisen, sie sollen möglichst die Wasserbindung in der Haut positiv beeinflussen, die Elastizität der Haut erhalten oder erhöhen und somit eine Glättung der Haut fördern. Darüber hinaus sollen sie vorzugsweise beim Auftragen auf die Haut ein angenehmes Hautgefühl erzeugen.

Jetzt wurde überraschend gefunden, dass sich bestimmte Chromen-4-on-Derivate (Chromon-Derivate) sich als Wirkstoffe mit dem beschriebenen Profil eignen.

Anwendungen strukturell verwandter Verbindungen sind aus der Literatur bekannt:

Die Verwendung von bestimmten 2-(Alkyl)carboxyl oder 2-(Alkyl)phenyl substituierten Chromen-4-onderivaten in Kombination mit zweiwertigem Zink in pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen ist aus EP-A-0 304 802 bekannt. Die Zubereitungen eignen sich zur Hautbehandlung, insbesondere zur Behandlung von Dermatosen einschließlich atopischem Ekzem.

Aus EP-A-0 424 444 ist die Verwendung von Salzen der Chromoncarboxylsäure in Kosmetika zur Bekämpfung der Hautalterung bekannt. Dabei zeigt die Verbindung eine UV-filternde Wirkung und hat im

Tierversuch folgende Wirkungen: der Anteil gebundener Lipide in der Haut erhöht sich, der Anteil an löslichem Kollagen in der Haut wird erhöht, die Widerstandsfähigkeit der Haut gegenüber einwirkungen der fibroplastischen Proteasen Kollagenase und Elastase wird erhöht.

Aus US 6,019,992 sind kosmetische Zubereitungen bekannt, die 4-Chromanon enthalten, und die sich zur Behandlung von gealterter, trockener oder faltiger Haut eignen. Dabei wird gezeigt, dass 4-Chromanon in Keratinozyten-Kulturen die Differenzierung der Zellen fördert und die Lipid-Produktion anregt.

Aus EP-A-1 216 692 ist die Verwendung von 2-Methyl-2-( $\beta$ -Carboxyethyl)-Chroman-Derivaten in kosmetischen Zubereitungen bekannt. Die genannten Zubereitungen eignen sich besonders zur Prophylaxe gegen Alterungsprozesse von Haut und Haaren sowie zur Prophylaxe gegen trockene Haut, Faltenbildung und Pigmentstörungen.

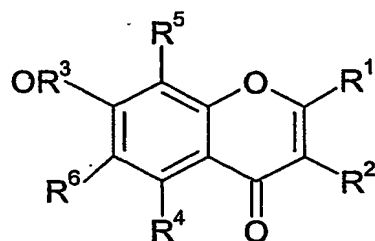
Zubereitungen zur topischen Anwendung, die Chromon-Derivate, wie z.B. Chromon, 7-Hydroxychromon, 7-Methoxychromon, 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromon, 3-Methyl-2-butenyloxy-chromon, 3-Acetyl-5,7-dihydroxy-2-methyl-chromon, 5-hydroxychromon, n-Pentyl-7-methoxychromon-2-carboxylat, n-Undecyl-5-methoxychromon-2-carboxylat, 5-Hydroxy-7-methoxy-2-methyl-chromon, 7-Methoxy-chromon-2-carbonsäure, n-Pentyl-chromon-2-carbonsäure, 5-methoxychromon und Chromon-2-carbonsäure, enthalten, sind aus der japanischen Patentanmeldung JP 05/301813 bekannt. Die Chromon-Derivate wirken als hautverträgliche Tyrosinase-Inhibitoren, welche die Hyperpigmentierung der Haut verringern.

Aus der Japanischen Patentanmeldung JP 09/188608 ist die Verwendung von substituierten Chromon-Derivaten, wie insbesondere 5,7-Dihydroxychromone, 7-Methoxychromone, 5-Hydroxy-7-methoxy-2-methyl-chromon und 5-Hydroxy-2-methyl-chromon, als Wirkstoff gegen graue Haare bekannt. Die Wirkung wird dabei auf die Aktivierung der Farbpigment-bildenden Zellen und die Steigerung der Melanogenese zurückgeführt.

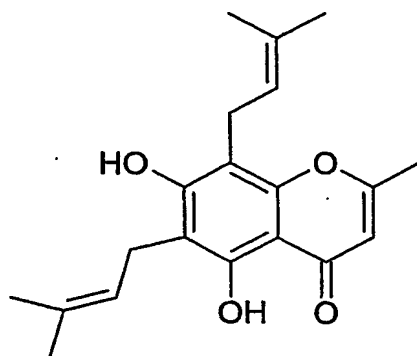
Ein Mittel gegen Hautalterung enthaltend Chromon-Derivate, die in Position 2 mit C<sub>1-15</sub>-Alkyl substituiert sind und in Position 7 H-, OH- oder Alkoxy-Substitution aufweisen, in Kombination mit Aminopropanolderivaten ist aus JP 10/194919 bekannt.

Kosmetische Zubereitung, die substituierte Chromon-Derivaten, wie z.B. 2-(1-Ethylpentyl)-chromon, 5,7-Dihydroxychromone, 7-Methoxychromone, 5-Hydroxy-7-methoxy-2-methyl-chromon und 5-Hydroxy-2-methyl-chromon und aromatische Verbindungen mit einem Schmelzpunkt von -10°C oder darüber enthalten, sind aus JP 10/114640 bekannt. Dabei erleichtert das Chromon-Derivat die Einarbeitung der aromatischen Verbindung in die kosmetische Formulierung.

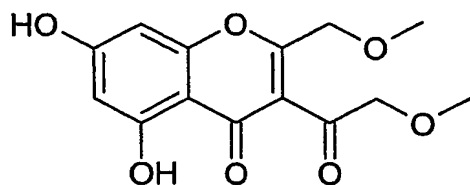
Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia-Ic



Ia



Ib



1c

wobei

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- $H$ ,  $-C(=O)-R^7$ ,  $-C(=O)-OR^7$ ,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_3$ - bis  $C_{20}$ -Alkenylgruppen, geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder
- $C_3$ - bis  $C_{10}$ -Cycloalkylgruppen und/oder  $C_3$ - bis  $C_{12}$ -Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch  $-(CH_2)_n$ -Gruppen mit  $n = 1$  bis  $3$  überbrückt sein können,

$R^3$  steht für  $H$  oder geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,

$R^4$  steht für  $H$  oder  $OR^8$ ,

$R^5$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- $-H$ ,  $-OH$ ,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_3$ - bis  $C_{20}$ -Alkenylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und

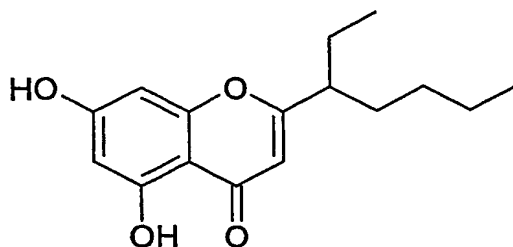
$R^7$  steht für H, geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen, eine Polyhydroxy-Verbindung, wie vorzugsweise einen Ascorbinsäurerest oder glycosidische Reste und

$R^8$  steht für H oder geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,

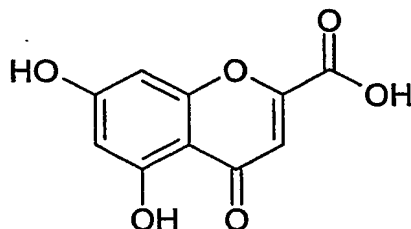
wobei einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  für H oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-20}$ -Alkylgruppe steht und der andere Rest steht für  $-C(=O)-R^7$ ,  $-C(=O)-OR^7$  oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppe, und mindestens einer der Reste  $R^3$  oder  $R^4$  nicht für H steht, wenn  $R^7$  gleich H ist.

Grundsätzlich sind im Sinne der vorliegenden Erfindung von der Bezeichnung „Verbindung nach Formel Ia-m“ auch die Salze der jeweiligen Verbindungen nach Formel Ia-m umfasst. Zu den bevorzugten Salzen gehören dabei insbesondere Alkali- und Erdalkalimetallsalze sowie Ammonium-Salze, insbesondere jedoch Natrium- und Kalium-Salze.

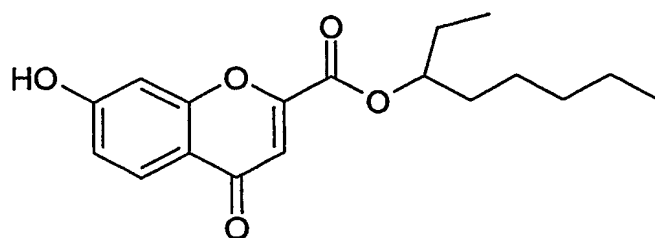
Erfindungsgemäß insbesondere bevorzugt sind dabei Verbindungen nach Formel Ia, wobei es sich um eine Verbindung ausgewählt aus den Verbindungen mit den Formeln Id-Im handelt:



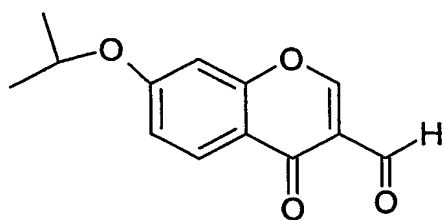
Id



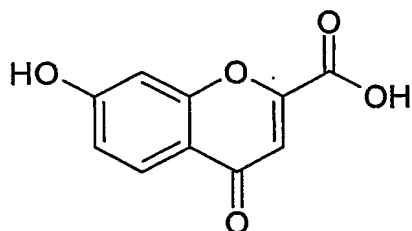
Ie



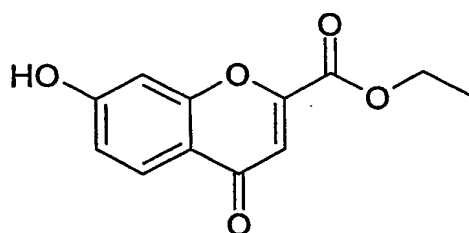
If



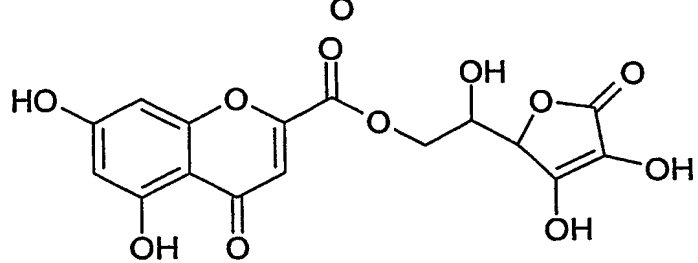
Ig



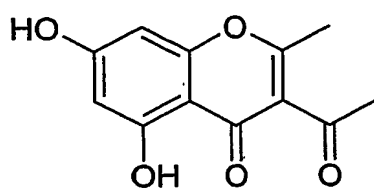
Ih



Ii



Ik



Im



In einer Erfindungsvariante sind Verbindungen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass mindestens 2 der Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ - $R^6$  verschieden von H sind, besonders bevorzugt.

5

Weiter ist es erfindungsgemäß bevorzugt, wenn die Verbindungen dadurch gekennzeichnet sind, dass ein Substituent aus  $R^1$  und  $R^2$  für  $-C(=O)-R^7$  oder  $-C(=O)-OR^7$  steht.

10

Im Hinblick auf das gewünschte Eigenschaftsprofil hat es sich weiterhin als bevorzugt erwiesen, wenn die Verbindungen dadurch gekennzeichnet sind, dass  $R^3$  steht für H und  $R^4$  steht für OH, wobei vorzugsweise zusätzlich mindestens einer der Reste  $R^5$  und  $R^6$  für OH steht.

15

In einer weiteren Gruppe erfindungsgemäß bevorzugter Verbindungen stehen  $R^5$  und  $R^6$  für H.

20

Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind Zubereitungen enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Formel Ia-m mit Resten wie oben definiert, sowie mindestens einen weiteren hautpflegenden Inhaltsstoff und mindestens einen für topische Anwendungen geeigneten Träger und die Verwendung der oben genannten Verbindungen zur Pflege, Konservierung oder Verbesserung des allgemeinen Zustandes der Haut oder Haare.

25

30

35

Erfindungsgemäß bevorzugte Verwendungen der Verbindungen gemäß Formel Ia-m bzw. von Zubereitungen enthaltend mindestens eine Verbindung nach Formel Ia-m sind dabei insbesondere die Verwendung zur Prophylaxe gegen zeit- und/oder lichtinduzierte Alterungsprozesse der menschlichen Haut oder menschlicher Haare, insbesondere zur Prophylaxe gegen trockene Haut, Faltenbildung und/oder Pigmentstörungen, und/oder zur Reduktion oder Verhinderung schädigender Effekte von UV-Strahlen auf die Haut, sowie zur Prophylaxe gegen oder Reduktion von Hautunebenheiten, wie Falten, feinen Linien, rauher Haut oder großporiger Haut.

Erfindungsgemäß bevorzugte Verwendungen der Verbindungen gemäß Formel Ia-m bzw. von Zubereitungen enthaltend mindestens eine Verbindung nach Formel Ia-m sind weiter die Verwendung zur Prophylaxe und/oder Verhinderung von vorzeitiger Hautalterung, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Verhinderung von licht- oder alterungsbedingter Faltenbildung der Haut, zur Verminderung der Pigmentierungen und der Keratosis actinica und zur Prophylaxe und/oder Behandlung aller Krankheiten, die mit der normalen Alterung oder der licht-bedingten Alterung der Haut zusammenhängen, sowie zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hautkrankheiten, die mit einer Störung der Keratinisierung verbunden sind, die die Differenzierung und Zellproliferation betrifft, insbesondere zur Behandlung der Akne vulgaris, Akne comedonica, der polymorphen Akne, der Akne rosaceae, der nodulären Akne, der Akne conglobata, der alters-bedingten Aknen, der als Nebenwirkung auftretenden Aknen, wie der Akne solaris, der medikamenten-bedingten Akne oder der Akne professionalis, zur Behandlung anderer Störungen der Keratinisierung, insbesondere der Ichthyosen, der ichtyosi-formen Zustände, der Darrier-Krankheit, der Keratosis palmoplantaris, der Leukoplasien, der leukoplasiformen Zustände, der Haut- und Schleimhaut-flechten (Buccal) (Lichen), zur Behandlung anderer Hauterkrankungen, die mit einer Störung der Keratinisierung zusammenhängen und eine entzünd-liche und/oder immunoallergische Komponente haben und insbesondere aller Formen der Psoriasis, die die Haut, die Schleimhäute und die Finger und Zehennägel betreffen, und des psoriatischen Rheumas und der Haut-atopien, wie Ekzemen oder der respiratorischen Atopie oder auch der Hypertrophie des Zahnfleisches, sowie zur Prophylaxe und/oder Behandlung aller gutartigen oder bösartigen Wucherungen der Dermis oder Epidermis, die gegebenenfalls viralen Ursprungs sind, wie Verruca vulgaris. Veruca plana, Epidermodysplasia verruciformis, orale Papillomatose, Papillo-matosis florida, und der Wucherungen, die durch UV-Strahlung hervor-gerufen werden können, insbesondere des Epithelioma baso-cellulare und Epithelioma spinocellulare.

Dabei ist jeweils die Verwendung der Verbindungen gemäß Formel Ia-m zur Herstellung von Zubereitungen geeignet zu den oben angegebenen Verwendungen auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5 Bei den Zubereitungen handelt es sich dabei üblicherweise entweder um topisch anwendbare Zubereitungen, beispielsweise kosmetische oder dermatologische Formulierungen, oder um Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel. Die Zubereitungen enthalten in diesem Fall einen kosmetisch oder dermatologisch oder Nahrungsmittel-geeigneten  
10 Träger und je nach gewünschtem Eigenschaftsprofil optional weitere geeignete Inhaltsstoffe.

Die erfindungsgemäße Verwendung von Chromen-4-on-Derivaten der Formel Ia-m in Zubereitungen bietet u.a. einen Schutz vor Schäden, die  
15 durch UV-Strahlung oder durch reaktive Verbindungen hervorgerufene Prozesse direkt oder indirekt verursacht werden, wie z. B. der Hautalterung, dem Verlust der Hautfeuchtigkeit, dem Verlust der Hautelastizität, der Bildung von Falten oder Runzeln oder von Pigmentstörungen oder Altersflecken.

20 Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der o.g. Zubereitungen zur Vorbeugung unerwünschter Veränderungen des Hautbildes, wie z.B. Akne oder fettige Haut, Keratosen, lichtempfindliche, entzündliche, erythrematöse, allergische oder autoimmunreaktive  
25 Reaktionen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Zubereitungen dienen vorzugsweise aber auch zur Beruhigung von empfindlicher und gereizter Haut, zur vorbeugenden Regulation der Kollagen-, Hyaluronsäure-,  
30 Elastinsynthese, Stimulation der DNA-Synthese, insbesondere bei defizitären oder hypoaktiven Hautzuständen, Regulation der Transkription und Translation matrixabbauender Enzyme, insbesondere der MMPs, Steigerung der Zellerneuerung und Regeneration der Haut, Steigerung der hauteigenen Schutz- und Reparaturmechanismen für DNA, Lipide  
35 und/oder Proteine.

Bevorzugt einzusetzende Verbindungen gemäß Formel Ia-m sind dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  steht für H und  $R^4$  steht für OH da das Wirkpotential von Vertretern dieser Erfindungsklasse im oben genannten Sinne besonders hoch ist. Wenn zusätzlich mindestens einer der Reste  $R^5$  und  $R^6$  für OH steht, verfügen diese bevorzugten Verbindungen neben den oben genannten Eigenschaften zusätzlich über ein antioxidantes Potential. Daher können sie in Zubereitungen gleichzeitig als Antioxidans fungieren.

Andere bevorzugt einzusetzende Verbindungen nach Formel Ia-m sind dadurch gekennzeichnet, dass  $R^5$  und  $R^6$  für H stehen. In diesem Fall sind die Reste  $R^3$  und  $R^4$  frei zugänglich, was, wie vermutet wird, vorteilhaft für die Interaktion mit an den genannten Wirkungen beteiligten Enzymen ist.

Ebenfalls bevorzugt einzusetzende Verbindungen nach Formel Ia-m sind dadurch gekennzeichnet, dass einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  für H steht und der andere Rest steht für  $-C(=O)-R^7$ ,  $-C(=O)-OR^7$  oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppe.

Zusätzlich haben erfindungsgemäß bevorzugt einzusetzende Verbindungen Vorteile bei der Einarbeitung in die Zubereitungen:

- Mono- und/oder Oligoglycosylreste verbessern die Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen;
- geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkoxygruppen, insbesondere die langkettigen Alkoxyfunktionen, wie Ethylhexyloxy-Gruppen erhöhen die Öllöslichkeit der Verbindungen;

d.h. über die geeignete Auswahl der Substituenten kann die Hydrophilie bzw. Lipophilie der erfindungsgemäßen Verbindungen gesteuert werden.

Als glycoside Reste können insbesondere Mono- oder Oligosaccharidreste eingesetzt werden. Bevorzugt sind dabei Hexosylreste, insbesondere Ramnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galactosyl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden. Die Glycosylreste können  $\alpha$ - oder  $\beta$ -glycosidisch mit dem Grundkörper verbunden sein. Ein bevorzugtes

Disaccharid ist beispielsweise das 6-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosid.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können in ebenfalls bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung jedoch auch in der Zubereitungs-Matrix schlecht oder nicht lösliche Verbindungen der Formel Ia-m enthalten. In diesem Fall liegen die Verbindungen vorzugsweise in feinteiliger Form in der kosmetischen Zubereitung dispergiert vor.

Die Verbindungen der Formel Ia-m werden erfindungsgemäß typisch in Mengen von 0,01 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise in Mengen von 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-% und insbesondere bevorzugt in Mengen von 1 bis 8 Gew.-% eingesetzt. Dabei bereitet es dem Fachmann keinerlei Schwierigkeiten die Mengen abhängig von der beabsichtigten Wirkung der Zubereitung entsprechend auszuwählen.

Die schützende Wirkung gegen oxidativen Stress bzw. gegen die Einwirkung von Radikalen kann also weiter verbessert werden, wenn die Zubereitungen ein oder mehrere weitere Antioxidantien enthalten, wobei es dem Fachmann keinerlei Schwierigkeiten bereitet geeignet schnell oder zeitverzögert wirkende Antioxidantien auszuwählen..

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindungen handelt es sich bei mindestens einem weiteren hautpflegenden Inhaltsstoff um ein oder mehrere Antioxidantien und/oder Vitamine.

Dabei ist es aus den oben genannten Gründen insbesondere bevorzugt, wenn die Zubereitung kein Retinol-Derivat enthält.

Es gibt viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, die als Antioxidantien verwendet werden können, z.B. Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole, (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B.

5 Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren  
10 Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathionin-sulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis  
15  $\mu$ mol/kg), ferner (Metall-) Chelatoren, (z.B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutin-säure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfuryliden-glucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordohydro-guajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Quercitin, Harnsäure und deren  
20 Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid).

25 Mischungen von Antioxidantien sind ebenfalls zur Verwendung in den erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen geeignet. Bekannte und käufliche Mischungen sind beispielsweise Mischungen enthaltend als aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. (z.B. Oxynex<sup>®</sup> AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> K LIQUID), Tocopherol-extrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbin-säure und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> L LIQUID), DL- $\alpha$ -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. Oxynex<sup>®</sup> LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> 2004). Derartige Antioxidantien werden mit Verbindungen der  
35 Formel Ia-m in solchen Zusammensetzungen überlicherweise in

Verhältnissen im Bereich von 1000:1 bis 1:1000, bevorzugt in Mengen von 100:1 bis 1:100 eingesetzt.

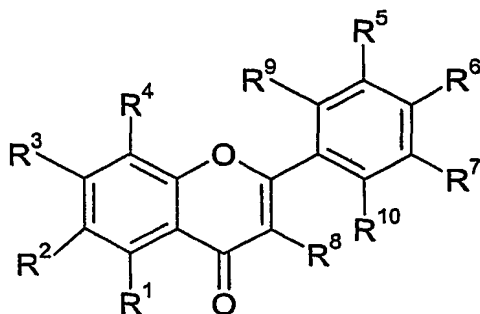
Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können als weitere Inhaltsstoffe Vitamine enthalten. Bevorzugt sind Vitamine und Vitamin-Derivate ausgewählt aus Vitamin B, Thiaminchloridhydrochlorid (Vitamin B<sub>1</sub>), Riboflavin (Vitamin B<sub>2</sub>), Nicotinsäureamid, Vitamin C (Ascorbinsäure), Vitamin D, Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>), Vitamin E, DL- $\alpha$ -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Tocopherolhydrogensuccinat, Vitamin K<sub>1</sub>, Esculin (Vitamin P-Wirkstoff), Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>), Nicotinsäure (Niacin), Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin, (Vitamin B<sub>6</sub>), Panthothensäure, Biotin, Folsäure und Cobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>) in den erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen enthalten, insbesondere bevorzugt Vitamin C und dessen Derivaten, DL- $\alpha$ -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Nicotinsäure, Pantothensäure und Biotin. Vitamine werden dabei mit Verbindungen der Formel Ia-m überlicherweise in Verhältnissen im Bereich von 1000:1 bis 1:1000, bevorzugt in Mengen von 100:1 bis 1:100 eingesetzt.

Unter den Phenolen mit antioxidativer Wirkung sind die teilweise als Naturstoffe vorkommenden Polyphenole für Anwendungen im pharmazeutischen, kosmetischen oder Ernährungsbereich besonders interessant. Beispielsweise weisen die hauptsächlich als Pflanzenfarbstoffe bekannten Flavonoide oder Bioflavonoide häufig ein antioxidantes Potential auf. Mit Effekten des Substitutionsmusters von Mono- und Dihydroxyflavonen beschäftigen sich K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, I.M.C.M. Rietjens; Current Topics in Biophysics 2000, 24(2), 101-108. Es wird dort beobachtet, dass Dihydroxyflavone mit einer OH-Gruppe benachbart zur Ketofunktion oder OH-Gruppen in 3'4'- oder 6,7- oder 7,8-Position antioxidative Eigenschaften aufweisen, während andere Mono- und Dihydroxyflavone teilweise keine antioxidativen Eigenschaften aufweisen.

Häufig wird Quercetin (Cyanidanol, Cyanidenolon 1522, Meletin, Sophoretin, Ericin, 3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavon) als besonders wirksames Antioxidans genannt (z.B. C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganga, Trends in Plant Science 1997, 2(4), 152-159). K. Lemanska,

H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, A.E.M.F. Soffers, I.M.C.M. Rietjens; Free Radical Biology & Medicine 2001, 31(7), 869-881 untersuchen die pH-Abhängigkeit der antioxidanten Wirkung von Hydroxyflavonen. Über den gesamten pH-Bereich zeigt Quercetin die höchste Aktivität der untersuchten Strukturen.

Geeignete Antioxidantien sind weiter Verbindungen der Formel II



II

wobei R<sup>1</sup> bis R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H
- OR<sup>11</sup>
- geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C<sub>3</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkenylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder
- C<sub>3</sub>- bis C<sub>10</sub>-Cycloalkylgruppen und/oder C<sub>3</sub>- bis C<sub>12</sub>-Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppen mit n = 1 bis 3 überbrückt sein können,
- wobei alle OR<sup>11</sup> unabhängig voneinander stehen für
  - OH
  - geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkyloxygruppen,
  - geradkettigen oder verzweigten C<sub>3</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkenyloxygruppen,



- geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Hydroxyalkoxygruppen, wobei die Hydroxygruppe(n) an ein primäre oder sekundäre Kohlenstoffatome der Kette gebunden sein können und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder
  - C<sub>3</sub>- bis C<sub>10</sub>-Cycloalkyloxygruppen und/oder C<sub>3</sub>- bis C<sub>12</sub>-Cycloalkenyloxygruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppen mit n = 1 bis 3 überbrückt sein können und/oder,
  - Mono- und/oder Oligoglycosylreste,
- mit der Maßgabe, dass mindestens 4 Reste aus R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> stehen für OH und dass im Molekül mindestens 2 Paare benachbarter Gruppen -OH vorliegen,
- oder R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für OH und die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>7-10</sup> für H stehen,
- wie sie in der älteren Deutschen Patentanmeldung DE 10244282.7 beschrieben sind.

Vorteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthaltend mindestens ein Antioxidans sind dabei neben den oben genannten Vorteilen insbesondere die antioxidante Wirkung und die gute Hautverträglichkeit. Zusätzlich sind bevorzugte der hier beschriebenen Verbindungen farblos oder nur schwach gefärbt und führen so nicht oder nur in geringer Weise zu Verfärbungen der Zubereitungen. Von Vorteil ist insbesondere das besondere Wirkprofil der Verbindungen nach Formel Ia-m I, welches sich im DPPH-Assay in einer hohen Kapazität Radikale zu fangen (EC<sub>50</sub>), einer zeitverzögerten Wirkung (T<sub>EC50</sub> > 120 min) und damit einer mittleren bis hohen antiradikalischen Effizienz (AE) äußert. Zudem vereinigen die Verbindungen nach Formel Ia-m I im Molekül antioxidative Eigenschaften mit UV-Absorption im UV-A- und/oder -B-Bereich. Bevorzugt sind daher auch Zubereitungen enthaltend zumindest eine Verbindung der Formel II, die dadurch gekennzeichnet ist, dass mindestens zwei benachbarte Reste der Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> stehen für OH und mindestens zwei benachbarte Reste der Reste R<sup>5</sup> bis R<sup>7</sup> stehen für OH. Insbesondere bevorzugte Zubereitungen enthalten zumindest eine Verbindung der Formel II, die dadurch gekennzeichnet ist, dass

mindestens drei benachbarte Reste der Reste  $R^1$  bis  $R^4$  stehen für OH, wobei vorzugsweise die Reste  $R^1$  bis  $R^3$  für OH stehen.

5 Damit die Verbindungen der Formel Ia-m ihre positive Wirkung auf die Haut besonders gut entwickeln können, kann es bevorzugt sein die Verbindungen der Formel Ia-m in tiefere Hautschichten eindringen zu lassen. Dazu stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen können die Verbindungen der Formel Ia-m eine ausreichende Lipophilie aufweisen, um durch die äußere Hautschicht in epidermale Schichten  
10 vordringen zu können. Als weitere Möglichkeit können in der Zubereitung auch entsprechende Transportmittel, beispielsweise Liposomen, vorgesehen sein, die einen Transport der Verbindungen der Formel Ia-m durch die äußeren Hautschichten ermöglichen. Schließlich ist auch ein systemischer Transport der Verbindungen der Formel Ia-m denkbar. Die  
15 Zubereitung wird dann beispielsweise so gestaltet, dass sie für eine orale Gabe geeignet ist.

Es ist auch vorteilhaft, die Verbindungen der Formel II in verkapselter Form darzureichen, z. B. als Cellulose- oder Chitin-kapseln, in Gelatine  
20 bzw. Wachsmatrices oder mit Cyclodextrinen verkapselt.

Es wird vermutet, dass bevorzugte Verbindungen der Formel Ia-m auch als Enzymhemmer wirken. Sie hemmen vermutlich Proteinkinasen, Elastase, Aldosereduktase sowie Hyaluronidase, und ermöglichen daher,  
25 die Unversehrtheit der Grundsubstanz vaskulärer Hüllen aufrecht zu erhalten. Ferner hemmen sie vermutlich nicht spezifisch Katechol-O-methyltransferase, wodurch die Menge der verfügbaren Katecholamine und dadurch die Gefäßfestigkeit erhöht wird. Weiter hemmen sie vermutlich die AMP-Phosphodiesterase, wodurch die Substanzen ein  
30 Potential zur Hemmung der Thrombozytenaggregation aufweisen.

Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen allgemein zur Immunprotektion und zum Schutz der DNA und RNA. Insbesondere eignen sich die Zubereitungen dabei zum Schutz  
35 von DNA und RNA vor oxidativen Angriffen, vor Radikalen und vor Schädigung durch Strahlung, insbesondere UV-Strahlung. Ein weiterer

Vorteil der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist der Zellschutz, insbesondere der Schutz von Langerhans-Zellen vor Schäden durch die oben genannten Einflüsse. Alle diese Verwendungen bzw. die Verwendung der Verbindungen der Formel Ia-m zur Herstellung entsprechend einsetzbarer Zubereitungen sind ausdrücklich auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Insbesondere eignen sich bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzungen auch zur Behandlung von Hautkrankheiten, die mit einer Störung der Keratinisierung verbunden sind, die die Differenzierung und Zellproliferation betrifft, insbesondere zur Behandlung der Akne vulgaris, Akne comedonica, der polymorphen Akne, der Akne rosacea, der nodulären Akne, der Akne conglobata, der altersbedingten Aknen, der als Nebenwirkung auftretenden Aknen, wie der Akne solaris, der medikamentenbedingten Akne oder der Akne professionalis, zur Behandlung anderer Störungen der Keratinisierung, insbesondere der Ichthyosen, der ichthyosiformen Zustände, der Darrier-Krankheit, der Keratosis palmoplantaris, der Leukoplasien, der leukoplasiformen Zustände, der Haut- und Schleimhautflechten (Buccal) (Lichen), zur Behandlung anderer Hauterkrankungen, die mit einer Störung der Keratinisierung zusammenhängen und eine entzündliche und/oder immunoallergische Komponente haben und insbesondere aller Formen der Psoriasis, die die Haut, die Schleimhäute und die Finger und Zehennägel betreffen, und des psoriatischen Rheumas und der Hautatopien, wie Ekzemen oder der respiratorischen Atopie oder auch der Hypertrophie des Zahnfleisches, wobei die Verbindungen ferner bei einigen Entzündungen verwendet werden können, die nicht mit einer Störung der Keratinisierung zusammenhängen, zur Behandlung aller gutartigen oder bösartigen Wucherungen der Dermis oder Epidermis, die gegebenenfalls viralen Ursprungs sind, wie Verruca vulgaris, Verruca plana, Epidermodysplasia verruciformis, orale Papillomatose, Papillomatosis florida, und der Wucherungen, die durch UV-Strahlung hervorgerufen werden können, insbesondere des Epithelioma basocellulare und Epithelioma spinocellulare, zur Behandlung anderer Hautkrankheiten, wie der Dermatitis bullosa und der das Kollagen betreffenden Krankheiten, zur Behandlung bestimmter Augenkrankheiten, insbesondere der Hornhaut-

Erkrankungen, zur Behebung oder Bekämpfung der lichtbedingten und der mit dem Älterwerden zusammenhängenden Hautalterung, zur Verminderung der Pigmentierungen und der Keratosis actinica und zur Behandlung aller Krankheiten, die mit der normalen Alterung oder der lichtbedingten Alterung zusammenhängen, zur Vorbeugung vor oder der Heilung von Wunden/Narben der Atrophien der Epidermis und/oder Dermis, die durch lokal oder systemisch angewendete Corticosteroide hervorgerufen werden und aller sonstigen Arten der Hautatrophie, zur Vorbeugung vor oder Behandlung von Störungen der Wundheilung, zur Vermeidung oder Behebung von Schwangerschaftsstreifen oder auch zur Förderung der Wundheilung, zur Bekämpfung von Störungen der Talgproduktion, wie Hyperseborrhö bei Akne oder der einfachen Seborrhö, zur Bekämpfung von oder Vorbeugung von krebsartigen Zuständen oder vor präkanzerogenen Zuständen, insbesondere der promyelozytären Leukämien, zur Behandlung von Entzündungserkrankungen, wie Arthritis, zur Behandlung aller virusbedingten Erkrankungen der Haut oder anderer Bereiche des Körpers, zur Vorbeugung vor oder Behandlung der Alopecie, zur Behandlung von Hautkrankheiten oder Krankheiten anderer Körperbereiche mit einer immuno-logischen Komponente, zur Behandlung von Herz-/Kreislauf-Erkrankungen, wie Arteriosklerose oder Bluthochdruck, sowie des Insulin-unabhängigen Diabetes, zur Behandlung von Hautproblemen, die durch UV-Strahlung hervorgerufen werden.

Erfindungsgemäß insbesondere bevorzugte Zubereitungen enthalten neben den Verbindungen der Formel Ia auch UV-Filter.

Bei Einsatz der als UV-A-Filter insbesondere bevorzugten Dibenzoylmethanderivate in Kombination mit den Verbindungen der Formel Ia-m ergibt sich ein zusätzlicher Vorteil: Die UV-empfindlichen Dibenzoylmethanderivate werden durch die Anwesenheit der Verbindungen der Formel Ia-m zusätzlich stabilisiert. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der Verbindungen gemäß Formel Ia-m zur Stabilisierung von Dibenzoylmethanderivaten in Zubereitungen.

Prinzipiell kommen alle UV-Filter für eine Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel Ia-m in Frage. Besonders bevorzugt sind solche UV-Filter, deren physiologische Unbedenklichkeit bereits nachgewiesen ist. Sowohl für UVA wie auch UVB-Filter gibt es viele  
5 aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, z.B.

Benzylidenkampferderivate wie 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer (z.B. Eusolex® 6300), 3-Benzylidenkampfer (z.B. Mexoryl® SD), Polymere von N-[(2 und 4)-[(2-oxoborn-3-yliden)methyl]benzyl]-acrylamid (z.B. Mexoryl® SW), N,N,N-Trimethyl-4-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)anilinium methylsulfat (z.B. Mexoryl® SK) oder (2-Oxoborn-3-yliden)toluol-4-sulfonsäure (z.B. Mexoryl® SL),  
10

Benzoyl- oder Dibenzoylmethane wie 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (z.B. Eusolex® 9020) oder 4-Isopropyldibenzoylmethan (z.B. Eusolex® 8020),  
15

Benzophenone wie 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (z.B. Eusolex® 4360) oder 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz (z.B. Uvinul® MS-40),  
20

Methoxyzimtsäureester wie Methoxyzimtsäureoctylester (z.B. Eusolex® 2292), 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, z.B. als Gemisch der Isomere (z.B. Neo Heliopan® E 1000),  
25

Salicylatderivate wie 2-Ethylhexylsalicylat (z.B. Eusolex® OS), 4-Isopropylbenzylsalicylat (z.B. Megasol®) oder 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (z.B. Eusolex® HMS),

4-Aminobenzoessäure und Derivate wie 4-Aminobenzoessäure, 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® 6007), ethoxylierter 4-Aminobenzoessäureethylester (z.B. Uvinul® P25),  
30

Phenylbenzimidazolsulfonsäuren, wie 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze (z.B. Eusolex® 232), 2,2-(1,4-Phenyl)-bisbenzimidazol-4,6-disulfonsäure bzw. deren  
35

Salze (z.B. Neoheliopan® AP) oder 2,2-(1,4-Phenylen)-bisbenzimidazol-6-sulfonsäure;

und weitere Substanzen wie

- 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® OCR),
- 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo-[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonsäure sowie ihre Salze (z.B. Mexoryl® SX) und
- 2,4,6-Trianiolino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (z.B. Uvinul® T 150)
- 2-(4-Diethylamino-2-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure hexylester (z.B. Uvinul®UVA Plus, Fa. BASF).

Die in der Liste aufgeführten Verbindungen sind nur als Beispiele aufzufassen. Selbstverständlich können auch andere UV-Filter verwendet werden.

Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 8 %, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

Weitere geeignete organische UV-Filter sind z.B.

- 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (z.B. Silatrizole®),
- 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb® HEB),
- $\alpha$ -(Trimethylsilyl)- $\omega$ -[trimethylsilyl]oxy]poly[oxy(dimethyl [und ca. 6% methyl[2-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-1-methylenethyl] und ca. 1,5 % methyl[3-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-propenyl] und 0,1 bis 0,4% (methylhydrogen)silylen]] (n  $\approx$  60) (CAS-Nr. 207 574-74-1)
- 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol) (CAS-Nr. 103 597-45-1)
- 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz) (CAS-Nr. 180 898-37-7) und

- 2,4-bis-[[4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (CAS-Nr. 103 597-45-, 187 393-00-6).
- 4,4'-[[6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb<sup>®</sup> HEB),

5

Weitere geeignete UV-Filter sind auch Methoxyflavone entsprechend der älteren Deutschen Patentanmeldung DE 10232595.2.

10

Organische UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 15 %, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

15

Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide wie z.B. gecoatetes Titandioxid (z.B. Eusolex<sup>®</sup> T-2000, Eusolex<sup>®</sup> T-AQUA), Zinkoxide (z.B. Sachtotec<sup>®</sup>), Eisenoxide oder auch Ceroxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 - 10 %, in kosmetische Zubereitungen eingearbeitet.

20

Bevorzugte Verbindungen mit UV-filternden Eigenschaften sind 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclo-hexyl-sali-cylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethyl-hexylester, 2-Cyano-3,3-di-phenyl-acrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenyl-benzimidazol-5-sulfon-säure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanol-aminsalze.

25

30

Durch Kombination von einer oder mehrerer Verbindungen der Formel Ia-m mit weiteren UV-Filtern kann die Schutzwirkung gegen schädliche Einwirkungen der UV-Strahlung optimiert werden.

35

Optimierte Zusammensetzungen können beispielsweise die Kombination der organischen UV-Filter 4'-Methoxy-6-hydroxyflavon mit 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer enthalten. Mit dieser Kombination ergibt sich

ein Breitbandschutz, der durch Zusatz von anorganischen UV-Filtern, wie Titandioxid-Mikropartikeln noch ergänzt werden kann.

Alle genannten UV-Filter können auch in verkapselter Form eingesetzt werden. Insbesondere ist es von Vorteil organische UV-Filter in verkapselter Form einzusetzen. Im Einzelnen ergeben sich die folgende Vorteile:

- Die Hydrophilie der Kapselwand kann unabhängig von der Löslichkeit des UV-Filters eingestellt werden. So können beispielsweise auch hydrophobe UV-Filter in rein wässrige Zubereitungen eingearbeitet werden. Zudem wird der häufig als unangenehm empfundene ölige Eindruck beim Auftragen der hydrophobe UV-Filter enthaltenden Zubereitung unterbunden.

- Bestimmte UV-Filter, insbesondere Dibenzoylmethanderivate, zeigen in kosmetischen Zubereitungen nur eine verminderte Photostabilität. Durch Verkapselung dieser Filter oder von Verbindungen, die die Photostabilität dieser Filter beeinträchtigen, wie beispielsweise Zimtsäurederivate, kann die Photostabilität der gesamten Zubereitung erhöht werden.

- In der Literatur wird immer wieder die Hautpenetration durch organische UV-Filter und das damit verbundene Reizpotential beim direkten Auftragen auf die menschliche Haut diskutiert. Durch die hier vorgeschlagene Verkapselung der entsprechenden Substanzen wird dieser Effekt unterbunden.

- Allgemein können durch Verkapselung einzelner UV-Filter oder anderer Inhaltstoffe Zubereitungsprobleme, die durch Wechselwirkung einzelner Zubereitungsbestandteile untereinander entstehen, wie Kristallisationsvorgänge, Ausfällungen und Agglomeratbildung vermieden werden, da die Wechselwirkung unterbunden wird.

Daher ist es erfindungsgemäß bevorzugt, wenn ein oder mehrere der oben genannten UV-Filter in verkapselter Form vorliegen. Vorteilhaft ist es dabei, wenn die Kapseln so klein sind, dass sie mit dem bloßen Auge nicht beobachtet werden können. Zur Erzielung der o.g. Effekte ist es weiterhin erforderlich, dass die Kapseln hinreichend stabil sind und den verkapselten Wirkstoff (UV-Filter) nicht oder nur in geringem Umfang an die Umgebung abgeben.



Geeignete Kapseln können Wände aus anorganischen oder organischen Polymeren aufweisen. Beispielsweise wird in US 6,242,099 B1 die Herstellung geeigneter Kapseln mit Wänden aus Chitin, Chitin-Derivaten oder polyhydroxylierten Polyaminen beschrieben. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt einzusetzende Kapseln weisen Wände auf, die durch einen SolGel-Prozeß, wie er in den Anmeldungen WO 00/09652, WO 00/72806 und WO 00/71084 beschrieben ist, erhalten werden können. Bevorzugt sind hier wiederum Kapseln, deren Wände aus Kieselgel (Silica; undefiniertes Silicium-oxid-hydroxid) aufgebaut sind. Die Herstellung entsprechender Kapseln ist dem Fachmann beispielsweise aus den zitierten Patentanmeldungen bekannt, deren Inhalt ausdrücklich auch zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung gehört.

Dabei sind die Kapseln in erfindungsgemäßen Zubereitungen vorzugsweise in solchen Mengen enthalten, die gewährleisten, dass die verkapselten UV-Filter in den oben angegebenen Mengen in der Zubereitung vorliegen.

Bei den hautschonenden oder hautpflegenden Wirkstoffen kann es sich prinzipiell um alle den Fachmann bekannten Wirkstoffe handeln.

Besonders bevorzugte Wirkstoffe sind in einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung Pyrimidincarbonsäuren und/oder Aryloxime.

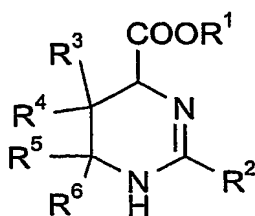
Pyrimidincarbonsäuren kommen in halophilen Mikroorganismen vor und spielen bei der Osmoregulation dieser Organismen eine Rolle (*E. A. Galinski et al., Eur. J. Biochem., 149 (1985) Seite 135-139*). Dabei sind unter den Pyrimidincarbonsäuren insbesondere Ectoin ((S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure) und Hydroxyectoin ((S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und deren Derivate zu nennen. Diese Verbindungen stabilisieren Enzyme und andere Biomoleküle in wässrigen Lösungen und organischen Lösungsmitteln. Weiter stabilisieren sie insbesondere Enzyme gegen denaturierende

Bedingungen, wie Salze, extreme pH-Werte, Tenside, Harnstoff, Guanidiniumchlorid und andere Verbindungen.

Ectoin und Ectoin-Derivate wie Hydroxyectoin können vorteilhaft in Arzneimitteln verwendet werden. Insbesondere kann Hydroxyectoin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hauterkrankungen eingesetzt werden. Andere Einsatzgebiete des Hydroxyectoins und anderer Ectoin-Derivate liegen typischerweise in Gebieten in denen z.B. Trehalose als Zusatzstoff verwendet wird. So können Ectoin-Derivate, wie Hydroxyectoin, als Schutzstoff in getrockneten Hefe- und Bakterienzellen Verwendung finden. Auch pharmazeutische Produkte wie nicht glykosylierte, pharmazeutische wirksame Peptide und Proteine z.B. t-PA können mit Ectoin oder seinen Derivaten geschützt werden.

Unter den kosmetischen Anwendungen ist insbesondere die Verwendung von Ectoin und Ectoin-Derivaten zur Pflege von gealterter, trockener oder gereizter Haut zu nennen. So wird in der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 671 161 insbesondere beschrieben, dass Ectoin und Hydroxyectoin in kosmetischen Zubereitungen wie Pudern, Seifen, tensidhaltigen Reinigungsprodukten, Lippenstiften, Rouge, Make-Ups, Pflegecremes und Sonnenschutzpräparaten eingesetzt werden.

Dabei wird vorzugsweise eine Pyrimidincarbonsäure gemäß der unten stehenden Formel II eingesetzt,



II

worin  $R^1$  ein Rest H oder C1-8-Alkyl,  $R^2$  ein Rest H oder C1-4-Alkyl und  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  sowie  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander ein Rest aus der Gruppe H, OH,  $NH_2$  und C1-4-Alkyl sind. Bevorzugt werden Pyrimidincarbonsäuren eingesetzt, bei denen  $R^2$  eine Methyl- oder eine Ethylgruppe ist und  $R^1$  bzw.  $R^5$  und  $R^6$  H sind. Insbesondere bevorzugt werden die Pyrimidincarbonsäuren Ectoin ((S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure) und Hydroxyectoin ((S, S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure) eingesetzt. Dabei enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen derartige Pyrimidincarbonsäuren vorzugsweise in Mengen bis zu 15 Gew.-%. Vorzugsweise werden die Pyrimidincarbonsäuren dabei in Verhältnissen von 100:1 bis 1:100 zu den Verbindungen der Formel Ia-m eingesetzt, wobei Verhältnisse im Bereich 1:10 bis 10:1 besonders bevorzugt sind.

Unter den Aryloximen wird vorzugsweise 2-Hydroxy-5-methylauropheonoxim, welches auch als HMLO, LPO oder F5 bezeichnet wird, eingesetzt. Seine Eignung zum Einsatz in kosmetischen Mitteln ist beispielsweise aus der Deutschen Offenlegungsschrift DE-A-41 16 123 bekannt. Zubereitungen, die 2-Hydroxy-5-methylauropheonoxim enthalten, sind demnach zur Behandlung von Hauterkrankungen, die mit Entzündungen einhergehen, geeignet. Es ist bekannt, dass derartige Zubereitungen z.B. zur Therapie der Psoriasis, unterschiedlicher Ekzemformen, irritativer und toxischer Dermatitis, UV-Dermatitis sowie weiterer allergischer und/oder entzündlicher Erkrankungen der Haut und der Hautanhangsgebilde verwendet werden können. Erfindungsgemäße Zubereitungen, die neben der Verbindung der Formel Ia-m zusätzlich eine Aryloxim, vorzugsweise 2-Hydroxy-5-methylauropheonoxim enthalten, zeigen überraschende anti-inflammatorische Eignung. Dabei enthalten die Zubereitungen vorzugsweise 0,01 bis 10 Gew.-% des Aryloxims, wobei es insbesondere bevorzugt ist, wenn die Zubereitung 0,05 bis 5 Gew.-% Aryloxim enthält.

Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den Zubereitungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erwerbbar oder können nach bekannten Verfahren synthetisiert werden. Die

Herstellung der neuen Verbindungen nach Formel Ia-m wird weiter unten beschrieben.

Die eine oder die mehreren Verbindungen der Formel Ia-m können in der üblichen Weise in kosmetische oder dermatologische Zubereitungen eingearbeitet werden. Geeignet sind Zubereitungen für eine äußerliche Anwendung, beispielsweise als Creme, Lotion, Gel, oder als Lösung, die auf die Haut aufgesprüht werden kann. Für eine innerliche Anwendung sind Darreichungsformeln wie Kapseln, Dragees, Pulver, Tabletten-Lösungen oder Lösungen geeignet.

Als Anwendungsform der erfindungsgemäßen Zubereitungen seien z.B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, PIT-Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle, Aerosole und Sprays. Weitere Anwendungsformen sind z.B. Sticks, Shampoos und Duschbäder. Der Zubereitung können beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel, Geruchsverbesserer.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchsucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Iso-

propanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Suspensionen können die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Seifen können die üblichen Trägerstoffe wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Tensidhaltige Reinigungsprodukte können die üblichen Trägerstoffe wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarkosinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Gesichts- und Körperöle können die üblichen Trägerstoffe wie synthetische Öle wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Weitere typische kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Zubereitungsformen gehören insbesondere Emulsionen.

Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Zubereitung verwendet wird.

Die Lipidphase kann vorteilhaft gewählt werden aus folgender Substanzgruppe:

- Mineralöle, Mineralwachse
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, ferner natürliche Öle wie z. B. Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Silikonöle wie Dimethylpolysiloxane, Diethylpolysiloxane, Diphenylpolysiloxane sowie Mischformen daraus.

Die Ölphase der Emulsionen, Oleogele bzw. Hydrodispersionen oder Lipodispersionen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäure und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyloleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexaldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Eru-

cyloleat, Erucylrucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, z. B. Jojobaöl.

5 Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge  
10 von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z. B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnussöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

15 Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen. Es kann auch gegebenenfalls vorteilhaft sein, Wachse, beispielsweise Cetylpalmitat, als alleinige Lipidkomponente der Ölphase einzusetzen.

20 Vorteilhaft wird die Ölphase gewählt aus der Gruppe 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisononanoat, Isoleicosan, 2-Ethylhexylcocoat, C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat, Capryl-Caprinsäure-triglycerid, Dicaprylether.

25 Besonders vorteilhaft sind Mischungen aus C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat und 2-Ethylhexylisostearat, Mischungen aus C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat und Isotridecylisononanoat sowie Mischungen aus C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat, 2-Ethylhexylisostearat und Isotridecylisononanoat.

30 Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

35 Vorteilhaft kann auch die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearen Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den

Silikonölen einen zusätzlichen Gehalt an anderen Ölphasenkomponenten zu verwenden.

Vorteilhaft wird Cyclomethicon (Octamethylcyclotetrasiloxan) als erfindungsgemäß zu verwendendes Silikonöl eingesetzt. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Hexamethylcyclotrisiloxan, Polydimethylsiloxan, Poly(methylphenylsiloxan).

Besonders vorteilhaft sind ferner Mischungen aus Cyclomethicon und Iso-tridecylisononanoat, aus Cyclomethicon und 2-Ethylhexylisostearat.

Die wässrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält gegebenenfalls vorteilhaft Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte, ferner Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Polysaccharide bzw. deren Derivate, z.B. Hyaluronsäure, Xanthangummi, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, bevorzugt ein Polyacrylat aus der Gruppe der sogenannten Carbopole, beispielsweise Carbopole der Typen 980, 981, 1382, 2984, 5984, jeweils einzeln oder in Kombination.

Insbesondere werden Gemisch der vorstehend genannten Lösemittel verwendet. Bei alkoholischen Lösemitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

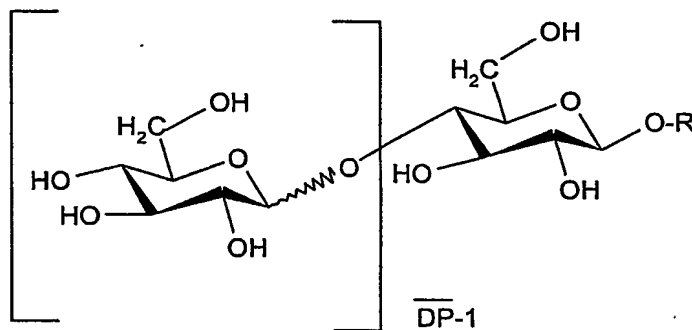
Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.



In einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen hydrophile Tenside.

Die hydrophilen Tenside werden bevorzugt gewählt aus der Gruppe der Alkylglucoside, der Acyllactylate, der Betaine sowie der Cocoamphoacetate.

Die Alkylglucoside werden ihrerseits vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Alkylglucoside, welche sich durch die Strukturformel



auszeichnen, wobei R einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 4 bis 24 Kohlenstoffatomen darstellt und wobei  $\overline{DP}$  einen mittleren Glucosylierungsgrad von bis zu 2 bedeutet.

Der Wert  $\overline{DP}$  repräsentiert den Glucosidierungsgrad der erfindungsgemäß verwendeten Alkylglucoside und ist definiert als

$$\overline{DP} = \frac{p_1}{100} \cdot 1 + \frac{p_2}{100} \cdot 2 + \frac{p_3}{100} \cdot 3 + \dots = \sum \frac{p_i}{100} \cdot i$$

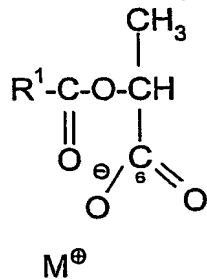
Dabei stellen  $p_1, p_2, p_3 \dots$  bzw.  $p_i$  den Anteil der einfach, zweifach dreifach ... i-fach glucosylierten Produkte in Gewichtsprozenten dar. Erfindungsgemäß vorteilhaft werden Produkte mit Glucosylierungsgraden von 1-2, insbesondere vorteilhaft von 1, 1 bis 1,5, ganz besonders vorteilhaft von 1,2-1,4, insbesondere von 1,3 gewählt.

Der Wert DP trägt den Umstände Rechnung, dass Alkylglucoside herstellungsbedingt in der Regel Gemische aus Mono- und Oligoglucosiden darstellen. Erfindungsgemäß vorteilhaft ist ein relativ hoher Gehalt an Monoglucosiden, typischerweise in der Größenordnung von 40-70 Gew.-%.

Erfindungsgemäß besonders vorteilhaft verwendete Alkylglycoside werden gewählt aus der Gruppe Octylglucopyranosid, Nonylglucopyranosid, Decylglucopyranosid, Undecylglucopyranosid, Dodecylglucopyranosid, Tetradecylglucopyranosid und Hexadecylglucopyranosid.

Es ist ebenfalls von Vorteil, natürliche oder synthetische Roh- und Hilfsstoffe bzw. Gemische einzusetzen, welche sich durch einen wirksamen Gehalt an den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffen auszeichnen, beispielsweise Plantaren® 1200 (Henkel KGaA), Oramix® NS 10 (Seppic).

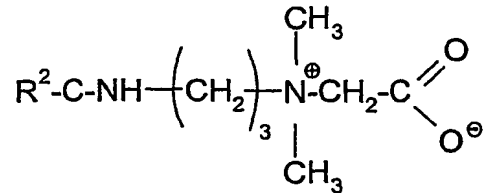
Die Acyllactylate werden ihrerseits vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Substanzen, welche sich durch die Strukturformel



auszeichnen, wobei  $R^1$  einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet und  $M^+$  aus der Gruppe der Alkali-  
ionen sowie der Gruppe der mit einer oder mehreren Alkyl- und/oder mit  
einer oder mehreren Hydroxyalkylresten substituierten Ammoniumionen  
gewählt wird bzw. dem halben Äquivalent eines Erdalkalions entspricht.

Vorteilhaft ist beispielsweise Natriumisostearylactylat, beispielsweise das Produkt Pathionic® ISL von der Gesellschaft American Ingredients Company.

Die Betaine werden vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Substanzen, welche sich durch die Strukturformel



auszeichnen, wobei R<sup>2</sup> einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Insbesondere vorteilhaft bedeutet R<sup>2</sup> einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen.

Vorteilhaft ist beispielsweise Capramidopropylbetain, beispielsweise das Produkt Tego<sup>®</sup> Betain 810 von der Gesellschaft Th. Goldschmidt AG.

Als erfindungsgemäß vorteilhaftes Cocoamphoacetat wird beispielsweise Natriumcocoamphoacetat gewählt, wie es unter der Bezeichnung Miranol<sup>®</sup> Ultra C32 von der Gesellschaft Miranol Chemical Corp. erhältlich ist.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind vorteilhaft dadurch gekennzeichnet, dass das oder die hydrophilen Tenside in Konzentrationen von 0,01-20 Gew.-% bevorzugt 0,05-10 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1-5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorliegt oder vorliegen.

Zu Anwendung werden die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen in der für Kosmetika üblichen Weise auf die Haut und/oder die Haare in ausreichender Menge aufgebracht.

Erfindungsgemäße kosmetische und dermatologische Zubereitungen können in verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z. B. eine Lösung, eine wasserfreie Zubereitung, eine Emulsion oder Mikroemulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), eine multiple Emulsion, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser

(W/O/W), ein Gel, einen festen Stift, eine Salbe oder auch ein Aerosol darstellen. Es ist auch vorteilhaft, Ectoine in verkapselter Form darzureichen, z. B. in Kollagenmatrices und anderen üblichen Verkapselungsmaterialien, z. B. als Celluloseverkapselungen, in Gelatine, Wachsmatrices oder liposomal verkapselt. Insbesondere Wachsmatrices wie sie in der DE-OS 43 08 282 beschrieben werden, haben sich als günstig herausgestellt. Bevorzugt werden Emulsionen. O/W-Emulsionen werden besonders bevorzugt. Emulsionen, W/O-Emulsionen und O/W-Emulsionen sind in üblicher Weise erhältlich.

Als Emulgatoren können beispielsweise die bekannten W/O- und O/W-Emulgatoren verwendet werden. Es ist vorteilhaft, weitere übliche Co-emulgatoren in den erfindungsgemäßen bevorzugten O/W-Emulsionen zu verwenden.

Erfindungsgemäß vorteilhaft werden als Co-Emulgatoren beispielsweise O/W-Emulgatoren gewählt, vornehmlich aus der Gruppe der Substanzen mit HLB-Werten von 11-16, ganz besonders vorteilhaft mit HLB-Werten von 14,5-15,5, sofern die O/W-Emulgatoren gesättigte Reste R und R' aufweisen. Weisen die O/W-Emulgatoren ungesättigte Reste R und/oder R' auf, oder liegen Isoalkylderivate vor, so kann der bevorzugte HLB-Wert solcher Emulgatoren auch niedriger oder darüber liegen.

Es ist von Vorteil, die Fettalkoholethoxylate aus der Gruppe der ethoxylierten Stearylalkhole, Cetylalkhole, Cetylstearylalkhole (Cetearylalkhole) zu wählen. Insbesondere bevorzugt sind: Polyethylenglycol(13)stearylether (Steareth-13), Polyethylenglycol(14)stearylether (Steareth-14), Polyethylenglycol(15)stearylether (Steareth-15), Polyethylenglycol(16)stearylether (Steareth-16), Polyethylenglycol(17)stearylether (Steareth-17), Polyethylenglycol(18)stearylether (Steareth-18), Polyethylenglycol(19)stearylether (Steareth-19), Polyethylenglycol(20)stearylether (Steareth-20), Polyethylenglycol(12)isostearylether (Isosteareth-12), Polyethylenglycol(13)isostearylether (Isosteareth-13), Polyethylenglycol(14)isostearylether (Isosteareth-14), Polyethylenglycol(15)isostearylether (Isosteareth-15), Polyethylenglycol(16)isostearylether (Isosteareth-16), Polyethylenglycol(17)isostearylether

(Isosteareth-17), Polyethylenglycol(18)isostearylether (Isosteareth-18), Polyethylenglycol(19)isostearylether (Isosteareth-19), Polyethylenglycol(20)isostearylether (Isosteareth-20), Polyethylenglycol(13)cetylether (Ceteth-13), Polyethylenglycol(14)cetylether (Ceteth-14), Polyethylenglycol(15)cetylether (Ceteth-15), Polyethylenglycol(16)cetylether (Ceteth-16), Polyethylenglycol(17)cetylether (Ceteth-17), Polyethylenglycol(18)-cetylether (Ceteth-18), Polyethylenglycol(19)cetylether (Ceteth-19), Polyethylen-glycol(20)cetylether (Ceteth-20), Polyethylenglycol(13)isocetylether (Isoceteth-13), Polyethylenglycol(14)isocetylether (Isoceteth-14), Polyethylenglycol(15)isocetylether (Isoceteth-15), Polyethylenglycol(16)isocetylether (Isoceteth-16), Polyethylenglycol(17)-isocetylether (Isoceteth-17), Polyethylenglycol(18)isocetylether (Isoceteth-18), Polyethylenglycol(19)isocetylether (Isoceteth-19), Polyethylenglycol(20)isocetylether (Isoceteth-20), Polyethylenglycol(12)oleylether (Oleth-12), Polyethylenglycol(13)oleylether (Oleth-13), Polyethylenglycol(14)oleylether (Oleth-14), Polyethylenglycol(15)oleylether (Oleth-15), Polyethylenglycol(12)laurylether (Laureth-12), Polyethylenglycol(12)-isolaurylether (Isolaureth-12), Polyethylenglycol(13)cetylstearylether (Ceteareth-13), Polyethylenglycol(14)cetylstearylether (Ceteareth-14), Polyethylenglycol(15)cetylstearylether (Ceteareth-15), Polyethylenglycol(16)cetylstearylether (Ceteareth-16), Polyethylenglycol(17)-cetylstearylether (Ceteareth-17), Polyethylenglycol(18)cetylstearylether (Ceteareth-18), Polyethylenglycol(19)cetylstearylether (Ceteareth-19), Polyethylenglycol(20)cetylstearylether (Ceteareth-20).

Es ist ferner von Vorteil, die Fettsäureethoxylate ausfolgender Gruppe zu wählen:

Polyethylenglycol(20)stearat, Polyethylenglycol(21)stearat, Polyethylenglycol(22)stearat, Polyethylenglycol(23)stearat, Polyethylenglycol(24)stearat, Polyethylenglycol(25)stearat, Polyethylenglycol(12)isostearat, Polyethylenglycol(13)isostearat, Polyethylenglycol(14)isostearat, Polyethylenglycol(15)isostearat, Polyethylenglycol(16)isostearat, Polyethylenglycol(17)isostearat, Polyethylenglycol(18)isostearat, Polyethylenglycol(19)isostearat, Polyethylenglycol(20)isostearat, Polyethylenglycol(21)isostearat,

Polyethylenglycol(22)isostearat, Polyethylenglycol(23)isostearat,  
Polyethylenglycol(24)isostearat, Polyethylenglycol(25)isostearat,  
Polyethylenglycol(12)oleat, Polyethylenglycol(13)oleat,  
Polyethylenglycol(14)oleat, Polyethylenglycol(15)oleat,  
5 Polyethylenglycol(16)oleat, Polyethylenglycol(17)oleat,  
Polyethylenglycol(18)oleat, Polyethylenglycol(19)oleat,  
Polyethylenglycol(20)oleat,

10 Als ethoxylierte Alkylethercarbonsäure bzw. deren Salz kann vorteilhaft  
das Natriumlaureth-11-carboxylat verwendet werden. Als Alkylethersulfat  
kann Natrium Laureth1-4sulfat vorteilhaft verwendet werden. Als ethoxyl-  
iertes Cholesterinderivat kann vorteilhaft Polyethylenglycol(30)Chole-  
sterylether verwendet werden. Auch Polyethylenglycol(25)Sojasterol hat  
sich bewährt. Als ethoxylierte Triglyceride können vorteilhaft die Poly-  
15 ethylenglycol(60) Evening Primrose Glycerides verwendet werden  
(Evening Primrose = Nachtkerze).

20 Weiterhin ist von Vorteil, die Polyethylenglycolglycerinfettsäureester aus  
der Gruppe Polyethylenglycol(20)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(21)gly-  
ceryllaurat, Polyethylenglycol(22)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(23)gly-  
ceryllaurat, Polyethylenglycol(6)glycerylcaprat/cprinat, Polyethylenglycol-  
(20)glyceryloleat, Polyethylenglycol(20)glycerylisostearat, Polyethylengly-  
col(18)glyceryloleat(cocoat zu wählen).

25 Es ist ebenfalls günstig, die Sorbitanester aus der Gruppe Polyethylen-  
glycol(20)sorbitanmonolaurat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonostearat,  
Polyethylenglycol(20)sorbitanmonoisostearat, Polyethylenglycol(20)sorbi-  
tanmonopalmitat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonooleat zu wählen.

30 Als fakultative, dennoch erfindungsgemäß gegebenenfalls vorteilhafte  
W/O-Emulgatoren können eingesetzt werden:

35 Fettalkohole mit 8 bis 30 Kohlenstoffatomen, Monoglycerinester gesättigter  
und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbon-  
säuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atome,  
Diglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder

unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Monoglycerinether gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkohole einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Diglycerinether gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkohole einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Propylenglycolester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen sowie Sorbitanester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen.

Insbesondere vorteilhafte W/O-Emulgatoren sind Glycerylmonostearat, Glycerylmonoisostearat, Glycerylmonomyristat, Glycerylmonooleat, Diglycerylmonostearat, Diglycerylmonoisostearat, Propylenglycolmonostearat, Propylenglycolmonoisostearat, Propylenglycolmonocaprylat, Propylenglycolmonolaurat, Sorbitanmonoisostearat, Sorbitanmonolaurat, Sorbitanmonocaprylat, Sorbitanmonoisooleat, Saccharosedistearat, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Arachidylalkohol, Behenylalkohol, Isobehenylalkohol, Selachylalkohol, Chimylalkohol, Polyethylenglycol(2)stearylether (Steareth-2), Glycerylmonolaurat, Glycerylmonocaprinat, Glycerylmonocaprylat.

Erfindungsgemäß bevorzugte Zubereitungen eignen sich besonders zum Schutz menschlicher Haut gegen Alterungsprozesse sowie vor oxidativem Stress, d.h. gegen Schädigungen durch Radikale, wie sie z.B. durch Sonneneinstrahlung, Wärme oder andere Einflüsse erzeugt werden. Dabei liegt sie in verschiedenen, für diese Anwendung üblicherweise verwendeten Darreichungsformen vor. So kann sie insbesondere als Lotion oder Emulsion, wie als Creme oder Milch (O/W, W/O, O/W/O, W/O/W), in Form ölig-alkoholischer, ölig-wässriger oder wässrig-alkoholischer Gele bzw. Lösungen, als feste Stifte vorliegen oder als Aerosol konfektioniert sein.

Die Zubereitung kann kosmetische Adjuvantien enthalten, welche in dieser Art von Zubereitungen üblicherweise verwendet werden, wie z.B.

Verdickungsmittel, weichmachende Mittel, Befeuchtungsmittel, grenzflächenaktive Mittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Mittel gegen Schaumbildung, Parfums, Wachse, Lanolin, Treibmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, welche das Mittel selbst oder die Haut färben, und andere in der Kosmetik gewöhnlich verwendete Ingredienzien.

Man kann als Dispersions- bzw. Solubilisierungsmittel ein Öl, Wachs oder sonstigen Fettkörper, einen niedrigen Monoalkohol oder ein niedriges Polyol oder Mischungen davon verwenden. Zu den besonders bevorzugten Monoalkoholen oder Polyolen zählen Ethanol, i-Propanol, Propylenglykol, Glycerin und Sorbit.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Emulsion, welche als Schutzcreme oder –Milch vorliegt und außer der oder den Verbindungen der Formel Ia-m beispielsweise Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, insbesondere Triglyceride von Fettsäuren, Lanolin, natürliche und synthetische Öle oder Wachse und Emulgatoren in Anwesenheit von Wasser enthält.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen stellen ölige Lotionen auf Basis von natürlichen oder synthetischen Ölen und Wachsen, Lanolin, Fettsäureestern, insbesondere Triglyceriden von Fettsäuren, oder ölig-alkoholische Lotionen auf Basis eines Niedrigalkohols, wie Ethanol, oder eines Glycerols, wie Propylenglykol, und/oder eines Polyols, wie Glycerin, und Ölen, Wachsen und Fettsäureestern, wie Triglyceriden von Fettsäuren, dar.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann auch als alkoholisches Gel vorliegen, welches einen oder mehrere Niedrigalkohole oder –polyole, wie Ethanol, Propylenglykol oder Glycerin, und ein Verdickungsmittel, wie Kieselerde umfaßt. Die ölig-alkoholischen Gele enthalten außerdem natürliches oder synthetisches Öl oder Wachs.

Die festen Stifte bestehen aus natürlichen oder synthetischen Wachsen und Ölen, Fettalkoholen, Fettsäuren, Fettsäureestern, Lanolin und anderen Fettkörpern.



Ist eine Zubereitung als Aerosol konfektioniert, verwendet man in der Regel die üblichen Treibmittel, wie Alkane, Fluoralkane und Chlorfluoralkane.

5

10

15

20

25

30

Die kosmetische Zubereitung kann auch zum Schutz der Haare gegen fotochemische Schäden verwendet werden, um Veränderungen von Farbnuancen, ein Entfärben oder Schäden mechanischer Art zu verhindern. In diesem Fall erfolgt geeignet eine Konfektionierung als Shampoo, Lotion, Gel oder Emulsion zum Ausspülen, wobei die jeweilige Zubereitung vor oder nach dem Shamponieren, vor oder nach dem Färben oder Entfärben bzw. vor oder nach der Dauerwelle aufgetragen wird. Es kann auch eine Zubereitung als Lotion oder Gel zum Frisieren und Behandeln, als Lotion oder Gel zum Bürsten oder Legen einer Wasserwelle, als Haarlack, Dauerwellenmittel, Färbe- oder Entfärbemittel der Haare gewählt werden. Die Zubereitung mit Lichtschutzeigenschaften kann außer der oder den Verbindungen der Formel Ia-m verschiedene, in diesem Mitteltyp verwendete Adjuvantien enthalten, wie Grenzflächen aktive Mittel, Verdickungsmittel, Polymere, weichmachende Mittel, Konservierungsmittel, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel, Silikonderivate, Öle, Wachse, Antifettmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, die das Mittel selbst oder die Haare färben oder andere für die Haarpflege üblicherweise verwendete Ingredienzien.

Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind ein Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass mindestens eine Verbindung der Formel Ia-m mit Resten wie oben beschrieben mit einem kosmetisch oder dermatologisch oder für nahrungsmittel geeigneten Träger vermischt wird, und die Verwendung einer Verbindung der Formel Ia-m zur Herstellung einer Zubereitung.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können dabei mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

35

Das Vermischen kann ein Lösen, Emulgieren oder Dispergieren der Verbindung gemäß Formel Ia-m in dem Träger zur Folge haben.

In einem erfindungsgemäß bevorzugten Verfahren wird die Verbindung nach Formel Ia-m hergestellt durch die Cyclisierung eines entsprechend substituierten o-Hydroxyacetophenones mit einem Anhydrid oder mit einem Acylchlorid unter basischen Bedingungen. Anschließend können die Acyl-Schutzgruppen entfernt werden. Dabei kann die Umsetzung analog zu Kelly, T ; Kim M.H.; *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 1593-97 erfolgen. Alternativ werden die freien Hydroxy-Gruppen acyliert, anschließend folgt eine Baker-Venkatamaran-Umlagerung in basischen Bedingungen mit anschließend Ringschluss unter sauren Bedingungen. Entsprechende Umsetzungen, deren Adaption an die hier gewünschten Verbindungen dem Fachmann keinerlei Probleme bereitet, sind aus der Patentanmeldung WO 2002/060889 bekannt.

Durch übliche Umsetzungen an dem Ringsystem oder Derivatisierung der funktionellen Gruppen können weitere Derivate gemäß Formel Ia-m erhalten werden. Die dazu notwendigen Reaktionsbedingung für solche Reaktionen, wie beispielsweise Oxidationen, Reduktionen, Umesterungen, Veretherungen, findet ein Fachmann für derartige Synthesen problemlos in der allgemein zugänglichen Literatur zu organischen Reaktionen.

Es wurde auch festgestellt, dass Verbindungen der Formel Ia-m stabilisierend auf die Zubereitung wirken können. Bei der Verwendung in entsprechenden Produkten bleiben diese daher auch länger stabil und verändern ihr Aussehen nicht. Insbesondere bleibt auch bei längendauernder Anwendung bzw. längerer Lagerung die Wirksamkeit der Inhaltsstoffe, z.B. Vitamine, erhalten. Dies ist unter anderem besonders vorteilhaft bei Zusammensetzungen zum Schutz der Haut gegen die Einwirkung von UV-Strahlen, da diese Kosmetika besonders hohen Belastungen durch die UV-Strahlung ausgesetzt sind.

Die positiven Wirkungen von Verbindungen der Formel Ia-m ergeben deren besondere Eignung zur Verwendung in kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen.

Ebenso positiv sind die Eigenschaften von Verbindungen mit der Formel Ia-m zu werten für eine Verwendung in Nahrungsmitteln oder als Nahrungsergänzungsmittel oder als „functional food“. Die weiteren zu Nahrungsmitteln ausgeführten Erläuterungen gelten sinngemäß auch für Nahrungsergänzungsmittel und für „functional food“.

Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia-m angereichert werden können, umfassen alle Materialien, die für den Verzehr durch Tiere oder für den Verzehr durch Menschen geeignet sind, beispielsweise Vitamine und Provitamine davon, Fette, Mineralien oder Aminosäuren“. (Die Nahrungsmittel können fest sein aber auch flüssig, also als Getränk vorliegen).

Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind dementsprechend die Verwendung einer Verbindung nach Formel Ia-m als Nahrungsmittelzusatz für die human- oder Tierernährung sowie Zubereitungen, die Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel sind und entsprechende Träger enthalten.

Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia-m angereichert werden können, sind beispielsweise auch Nahrungsmittel, die aus einer einzigen natürlichen Quelle stammen, wie z.B. Zucker, ungesüßter Saft, Nektar oder Püree von einer einzigen Pflanzenspezies, wie z.B. ungesüßter Apfelsaft (z.B. auch eine Mischung verschiedener Sorten Apfelsaft), Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelkompott, Aprikosennektar, Tomatensaft, Tomatensoße, Tomatenpüree usw. Weitere Beispiele für Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia-m angereichert werden können, sind Korn oder Getreide einer einzigen Pflanzenspezies und Materialien, die aus derartigen Pflanzenspezies hergestellt werden, wie z.B. Getreidesirup, Roggenmehl, Weizenmehl oder Haferkleie. Auch Mischungen von derartigen Nahrungsmitteln sind geeignet, um nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia-m angereichert zu werden, beispielsweise Multivitaminpräparate, Mineralstoffmischungen oder gezuckerter Saft. Als weitere Beispiele für Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder

mehreren Verbindungen der Formel Ia-m angereichert werden können, seien Nahrungsmittelzubereitungen, beispielsweise zubereitete Cerealien, Gebäck, Mischgetränke, speziell für Kinder zubereitete Nahrungsmittel, wie Joghurt, Diätnahrungsmittel, kalorienarme Nahrungsmittel oder Tierfutter, genannt.

Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia-m angereichert werden können, umfassen somit alle genießbaren Kombinationen von Kohlehydraten, Lipiden, Proteinen, anorganischen Elementen, Spurenelementen, Vitaminen, Wasser oder aktiven Metaboliten von Pflanzen und Tieren.

Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia-m angereichert werden können, werden vorzugsweise oral angewendet, z.B. in Form von Speisen, Pillen, Tabletten, Kapseln, Pulver, Sirup, Lösungen oder Suspensionen.

Die mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia-m angereicherten erfindungsgemäßen Nahrungsmittel können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

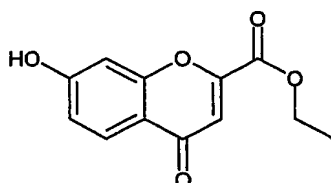
Durch ihre Wirkung eignen sich Verbindungen der Formel Ia-m auch als Arzneimittelinhaltsstoff. Verbindungen der Formel Ia-m können beispielsweise zur vorbeugenden Behandlungen von Entzündungen und Allergien der Haut sowie in bestimmten Fällen zur Verhütung bestimmter Krebsarten verwendet werden. Insbesondere eignen sich Verbindungen der Formel Ia-m zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen, Allergien und Irritationen, insbesondere der Haut. Ferner können Arzneimittel hergestellt werden in einer Wirkung als Venentonicum, als Hemmstoff für Cuperose, als Hemmstoff chemischer, physikalischer oder aktinischer Erytheme, als Mittel zur Behandlung empfindlicher Haut, als Dekongestionsmittel, als Entwässerungsmittel, als Mittel zum Schlankmachen, als Antifaltenmittel, als Stimulatoren der Synthese von Komponenten der extrazellulären Matrix, als stärkendes Mittel zur Verbesserung der Hautelastizität und als Antialterungsmittel. Weiter zeigen in diesem Zusammenhang bevorzugte Verbindungen der

Formel Ia-m antiallergische und anti-inflammatorische und antiirritative Wirkungen. Sie eignen sich daher zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Entzündungen oder allergischen Reaktionen.

- 5 Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert. die Erfindung ist im gesamten beanspruchten Bereich ausführbar und nicht auf die hier genannten Beispiele beschränkt.

## Beispiele

### Beispiel 1 : Darstellung von 2-Ethoxycarbonyl-7-hydroxychromon



Natrium (7,6g , 330mmol) wird unter Ar-Atmosphäre vorgelegt und Ethanol (500ml) langsam zugetropft. Es wird ca. 1h nachgerührt bis sich das Natrium vollständig gelöst hat, anschließend wird mit einem Eisbad auf RT abgekühlt. 2',4'-Dihydroxyacetophenon (10g , 66mmol) und Diethyloxalat (36ml , 266mmol) werden in 60mL EtOH gelöst (braun-orange farbene klare Lösung) zugetropft. Die Lösung wird 2h bei 70°C gerührt. Die klare Lösung wird mit einem Eis/Wasserbad auf 0°C gekühlt und mit ca. 50ml HCl (c = 32%) von pH 13 auf pH 4 gebracht. Dann wird ein Teil des Ethanol von der Suspension bei vermindertem Druck entfernt. Die restliche Suspension wird auf 300ml Eiswasser gegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die wässrige Phase wird 2x mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die org. Phasen vereinigt, 3x mit VE-Wasser, 1x mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und die org. Phase mit Na-Sulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockene eingengt. Ausbeute: 29,1g rotbrauner breiiger Feststoff. Die Rohausbeute wird mit 100 ml Essigsäure und 1 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 2h unter Rückfluß gerührt und nach Kühlen der dabei ausgefallene Feststoff über eine Nutsche abgesaugt, mit wenig CH<sub>3</sub>COOH und anschließend mit VE-Wasser neutral gewaschen und über Nacht im Vakuumtrockenschrank bei 40°C und 200mbar getrocknet. Ausbeute: 10,1g = 65,6% d. Theorie schwach rosafarbener pulveriger Feststoff.

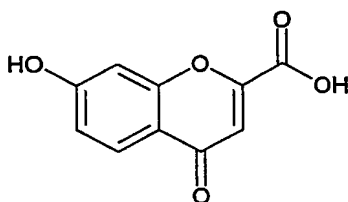
Eine Umkristallisation erfolgt in einem Gemisch aus Toluol und Methanol.

Ausbeute: 6,6g = 42,9% d. Theorie beigefarbene feine Kristalle (HPLC = 100%).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz) in DMSO  $\delta$  (ppm) : 1.35 (t, 3H), 4.37 (q, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.9 (d, 1H), 11.0 (bs, 1OH).

MS (m/z) : 234 ( $\text{M}^+$ )

### Beispiel 2 : Darstellung von 7-Hydroxy-4-oxo-4H-chromon-2-carboxylsäure



2-Ethoxycarbonyl-7-hydroxychromon (14,5g , 62mmol) wird in Ethanol (400ml) bei 50°C gelöst vorgelegt und Natriumcarbonat (20g , 190mmol) gelöst in  $\text{H}_2\text{O}$ -VE (200ml) zugetropft. Bei 80°C wird 3h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wird mit 2N HCl angesäuert. Der ausgefallene weiße Feststoff wird abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet.

Ausbeute K1: 6,5g= 50,9% d.Theorie fast weißes Pulver

$^1\text{H}$  NMR (300MHz) in DMSO  $\delta$  (ppm) : 6.8 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.9 (d, 1H), 11.0 (bs, 1OH), 14.5 (bs, 1COOH)

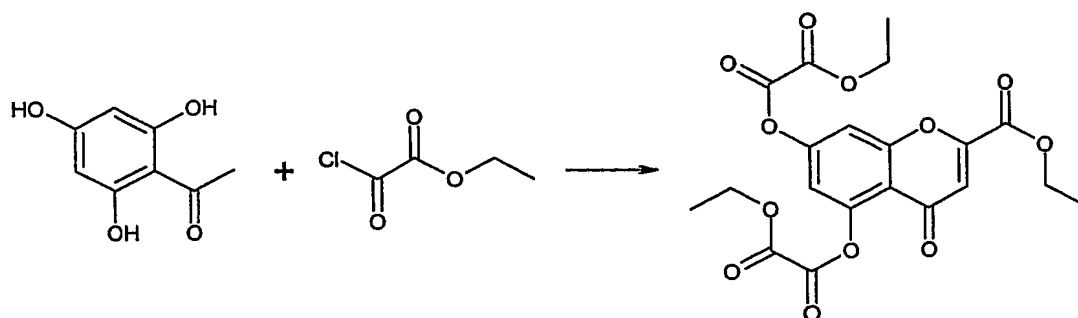
MS (m/z) : 206 ( $\text{M}^+$ )

### Beispiel 2a : Darstellung von 7-Hydroxy-4-oxo-4H-chromon-2-carboxylsäure-(1-Ethyl-hexyl)-ester

Der Ester wird durch Umesterung der Säure aus Beispiel 2 mit 1-Ethyl-hexyl-alkohol erhalten.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz) in  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  (ppm) : 0.79-0.88 (m, 6H), 1.18-1.37 (m, 8H), 1.65 (ddd, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H+2H.arom.), 8.02 (d, 1H arom.)

### Beispiel 3: Herstellung von 5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-chromene-2-carbonsäure

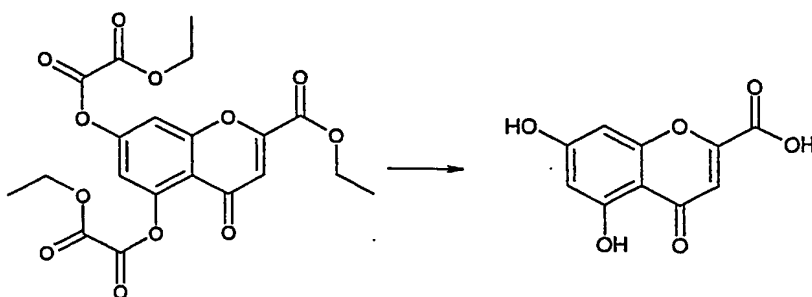
Schritt 1:

2,4,6-Trihydroxyacetophenon wird unter Argon-Atmosphäre in Pyridin  
gelöst vorgelegt und etwas 4-(Dimethylamino)-pyridin (katalytische Menge)  
wird eingetragen. Nun wird das Ethylchlorformylformiat langsam  
zugetropft. Nachdem alles zudosiert ist, wird die Apparatur mit einem  
Ölbad auf 80°C hochgeheizt und 2h bei dieser Temperatur gerührt.

Die Apparatur wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, die  
dunkelbraune Suspension auf ca. 200mL Eiswasser gegeben mit 200mL  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt und extrahiert. Die wässr. Phase nochmals 2x mit 50mL  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt und die org. schwarzfarbenen Phasen vereinigt, 2x  
mit 50mL VE-Wasser, 3x mit 2 molarer HCl (pyridinfrei) und 1x mit  
gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Es verbleibt eine klare schwarz-  
braune org. Phase, die mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet wird. Die organische Phase  
wird über eine Glasfritte mit etwas in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EEE (5:1) angeschlämmten  
Kieselgel # 7734 gegeben, es wird mit ca. 250ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EEE (5:1)  
nachgewaschen und die Lösung einrotiert. Ausbeute 8,5g gelber Feststoff.  
Dieser Feststoff wird so für die nächste Stufe benutzt.

Schritt 2:





Oxalic acid-2-ethoxycarbonyl-7-ethoxyoxalyloxy-4-oxo-4H-chromen-5-ylesterethylester aus Schritt 1 wird in Ethanol gelöst bei Raumtemperatur vorgelegt,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  gelöst in  $\text{H}_2\text{O}$ -VE wird zugetropft. Anschließend wird auf 70°C hochgeheizt und 4h bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 100ml Essigsäureethylester versetzt und mit 1N HCl schwach sauer gestellt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und nachextrahiert. Die org. Phasen werden vereinigt, 3x mit  $\text{H}_2\text{O}$ -VE, 1x mit ges. NaCl-Lsg. nachgewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Nach Umkristallisieren werden 0,4g gelbe feine Kristalle (HPLC = 98,4%) erhalten.

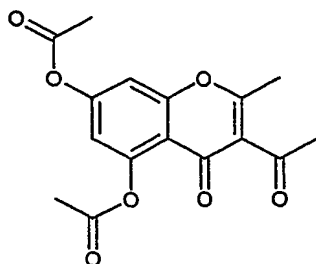
$^1\text{H}$  NMR (300MHz) in DMSO  $\delta$  (ppm) : 6.2 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 11.1 (bs, 1OH), 12.5 (bs, 1OH)

MS (m/z) : 222 ( $\text{M}^+$ )

#### Beispiel 4 : Darstellung von 5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-chromene-2-carbonsäure -(1-Ethyl-hexyl)-ester

Der Ester wird durch Umesterung der Säure aus Beispiel 3 mit 1-Ethyl-hexyl-alkohol erhalten.

#### Beispiel 5: Darstellung von 5,7-Diacetoxy-3-acetyl-2-methyl-chromen-4-one

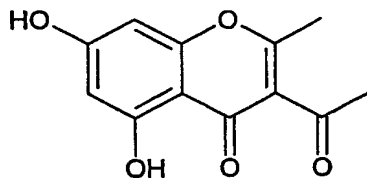


2,4,6-Trihydroxyacetophenon wird in Essigsäureanhydrid gelöst vorgelegt und Natriumacetat zugegeben. Die Suspension wird 10h unter Rückfluss  
5 rühren gelassen. Anschließend wird die Reaktionsmischung in ca. 300ml Eiswasser gegossen und 2x mit Essigsäureethylester (EEE) extrahiert, die org. Phasen werden vereinigt, 3x mit H<sub>2</sub>O-VE gewaschen. Die verbleibende Lösung wird weiter mit Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub> -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert.

10 <sup>1</sup>H NMR (300MHz) in DMSO δ (ppm) : 7.1 (d, 1H), 7.4 (d, 1H)

MS (m/z) : 318 (M<sup>+</sup>)

15 **Beispiel 6 : Darstellung von 3-Acetyl-5,7-Dihydroxy-2-methyl-4H-1-benzopyran-4-one**



20 2,5g 2,4,6-Trihydroxyacetophenon wurden unter Argon bei Raumtemperatur in 50ml Tetrahydrofuran gelöst vorgelegt, gelbe Lösung, auf 50°C erwärmt 7,5g Kaliumcarbonat eingetragen und 1h bei dieser Temp. rühren gelassen. Nun wurden 2ml Acetylchlorid bei 50°C langsam  
25 zugetropft, dabei färbte sich die Suspension nach hellgelb, nachdem alles

zugetropft wurde zum Rückfluß kochen erhitzt und 4h am Rückfluß kochen gelassen. Während der 4h verfärbte sich die Suspension von gelb nach orange. Das Heizbad und Rührer wurden abgestellt und die orange Suspension abgekühlt.

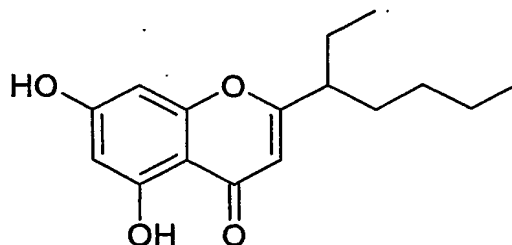
Es wurde unter Rühren H<sub>2</sub>O-VE zugegeben und danach mit 25%iger HCl vorsichtig angesäuert (kaum bis gar kein Schäumen!). Nun wurde die klare gelbliche Lösung in einen Scheidetrichter umgefüllt und mit EEE extrahiert, die wäßr. Phase 1x mit EEE nachextrahiert, die org. Phasen vereinigt, 2x mit H<sub>2</sub>O-VE, 1x mit ges. NaCl. Lsg. nachgewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert.

Ausbeute: 3g helloranger Feststoff = 95% d.Th.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz) in DMSO δ (ppm) : 2.4 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 6.25 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 12.5 (s, 1OH), 12.8 (s, OH)

MS (m/z) : 234 (M<sup>+</sup>)

#### Beispiel 7: Darstellung von 5,7-dihydroxy-2-ethylpentylchromen-4-one



##### 1. Stufe:

2,4,6-Trihydroxyacetophenon (5g-26,3mmol) wird in 90ml Toluol gegeben, 14g Kaliumcarbonat in 70ml VE-Wasser gelöst und 1g Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat zur Lösung zugegeben. Zu dem Zweiphasengemisch wird 2-Äthylhexansäurechlorid (20,5ml-119,7mmol) während 10min unter starkem Rühren zugetropft. Anschließend wird das zweiphasige Gemisch unter Rühren bei 70°C für 5h erhitzt.

Anschließend wird die obere dunkelrote organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotavapor (Badtemperatur: 50°C) bis zur Trockene eingeeengt.

M( R): 19,3g

### 2.Stufe:

19,3g der 1. Stufe werden in 600ml THF gelöst und Lithiumhydroxid (4,4g-183,7mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Mischung unter Rückfluss für 5,5h gekocht. Die rotbraune Reaktionslösung wird auf ca. 800g Eis+100ml konz. HCl gegossen, mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die orangefarbenen vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (Badtemperatur: 50°C) bis zur Trockene eingeeengt.

M( R): 17,2g

### 3.Stufe:

17,2g der 2. Stufe werden in 200ml Essigsäure gelöst und 2ml konz. Schwefelsäure zugegeben. Anschließend wird 7h unter Rückfluss gerührt. Die rotbraune trübe Lösung wird auf ca. 500g Eis gegossen, der rotbraune ausgefallene Feststoff über eine Nutsche abgesaugt, mit Dichlormethan aufgenommen und zusammen mit dem wässrigen Filtrat mehrmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (Badtemperatur: 50°C) bis zur Trockene eingeeengt.

m(R): 18,4g Rückstand, DC: ein Fleck

Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und mit VE-Wasser versetzt, dabei fiel ein beigefarbener Feststoff aus, der über eine kleine Nutsche abgesaugt wird.

m(K): 1,65g beigefarbener Feststoff,

Das Filtrat wird nochmals eingengt und der Destillationsrückstand mit 100ml Heptan versetzt, dabei fällt ein Feststoff aus, der über eine Nutsche abgesaugt wird.

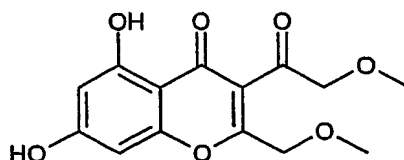
m(K2): 2,27g hellbrauner Feststoff

m(K ges.): 3,92g sind 52,3% der theoretischen Ausbeute bezogen auf den Einsatz an 2,4,6-Trihydroxyacetophenon.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz) in DMSO  $\delta$  (ppm) : 0.9 (m, 6H), 1.15-1.3 (m, 4H), 1.55-1.65 (m, 4H), 2.45 (q, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.2 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 10.75 (bs, OH), 12.85 (s, OH)

MS (m/z) : 276 ( $\text{M}^+$ )

#### Beispiel 8: Verfahren für 5,7-Dihydroxy-3-(2-methoxy-acetyl)-2-methoxymethyl-chromen-4-one



##### Schritt 1:

10g 2,4,6-Trihydroxyacetophenon (52,6mmol) wird unter Argon-Atmosphäre in die Apparatur eingetragen, in 500ml Dichlormethan gelöst (hellgelbe Lösung) und 50ml Pyridin zugegeben. Dann werden 30ml Methoxyacetylchlorid (327,6mmol) langsam zugetropft, wobei die Temp. von 23°C auf 30°C anstieg. Ausschliessend wird die hellgelbe Lösung für 4 h unter Rückfluß nachgerührt.

DC( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ :9/1): kein AM, 1 Fleck vor und einer hinter AM-Fleck.

Die Lösung wird auf ca. 500g Eis und ca. 20ml HCl-w=32% gegeben (pH =3) und anschließend mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die gelbe organische Phase wird einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (Badtemperatur: 50°C) bis zur Trockene eingeeengt.

m(R): 27,08g orangefarbener ölicher Rückstand

Der Rückstand wird in Dichlormethan/Methanol (9/1) gelöst und über eine 10cm hohe Kieselgelschicht (#7734) zur minimalen Aufreinigung filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt.

m(R2): 25g gelber ölicher Rückstand

#### Schritt 2:

R2 wird in 100ml Pyridin gelöst, auf 50°C erhitzt, dann mit 8g Kaliumhydroxid (142,5mmol) versetzt und die orangefarbene Suspension für 1,5h weiter bei 50°C erhitzt.

Anschließend wird das orangebraune klebrige Gemisch mit Essigsäurelösung auf pH=3 eingestellt, mehrmals mit Ethylacetat extrahiert, die orangefarbene organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (Badtemperatur: 50°C) bis zur Trockene eingeeengt.

m(R): 19g orangefarbener ölicher Rückstand

#### Schritt 3:

R wird in 100ml Eisessig gelöst und 3,6ml konzentrierte Schwefelsäure zugefügt. Anschließend wird für 2h unter Rückfluß gekocht.

Die abgekühlte rötliche Suspension wird auf ca. 300g Eis gegossen, wobei eine rotbraune trübe Lösung entstand.

Es wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert, die rote organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (Badtemperatur: 50°C) bis zur Trockene eingengt.

m(R): 9,4g rotbrauner öliger Rückstand

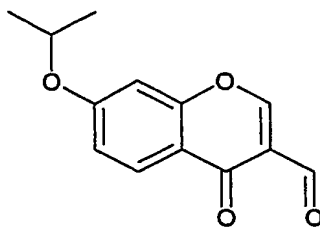
Da der Rückstand noch nach Essigsäure riecht, wird in Dichlormethan und Ethylacetat gelöst und mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, dabei entstand ein ockerfarbener Feststoff, der abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 45°C getrocknet wurde.

m(K): 1,6g hellbrauner Feststoff sind auf den Einsatz an 2,4,6-trihydroxyacetophenon 10.1% d. Theorie bezogen.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz) in DMSO  $\delta$  (ppm) : 3.3 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 12.23 (bs, 1OH), 12.67 (s, 1OH).

MS (m/z) : 294 ( $\text{M}^+$ )

#### Beispiel 9: Darstellung von 7-Isopropyl-4-oxo-4H-chromon-3-carbaldehyd



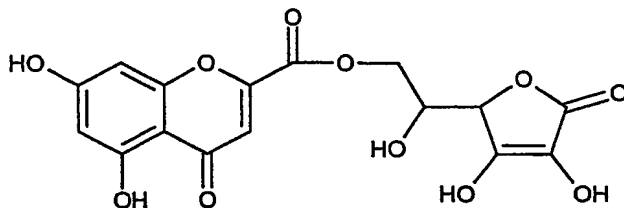
7-Hydroxy-4-oxo-4H-chromon-3-carbaldehyd (2g , 10.5mmol) wird unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre in N,N-Dimethylformamid (25ml) gelöst, Kaliumcarbonat (1,8g , 13mmol) und Kaliumjodid (50mg) zugegeben und 1h bei Rt. gerührt. Dann wird 2-Brompropan (2ml , 21mmol) langsam zugetropft und

2h auf 55°C erhitzt. Es werden nochmals 2ml 2-Brompropan zugesetzt und weitere 2,5h bei 55°C gerührt. Nach 12h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch in 60ml VE-Wasser gegeben, mit verdünnter HCl angesäuert und mit 150ml EEE extrahiert. Die wässrige Phase wird noch  
5 2x mit EEE nachextrahiert. Die vereinigten org. Phasen 2x mit 150ml VE-Wasser und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt, mit Na-sulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel abgezogen.

Das Rohprodukt wird zur Aufreinigung in 10 ml Eluent (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 9,5/0,5) gelöst und über 250g Kieselgel #109385 filtriert. Ausbeute:  
10 281mg = 11,52% d.Theorie. (HPLC- Gehalt: 89,3%).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz) in DMSO δ (ppm) : 1.3 (d, 6H), 4.9 (m, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.1 (s, 1H).

15 **Beispiel 10: Darstellung von L-ascorbyl-6-[5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-chromone-2-carboxylat]**



20 5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-chromon-2-carboxylsäure (400mg, 1,8mmol) wird in Schwefelsäure 95-97% (10ml) gelöst unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und auf 55°C erwärmt. Es werden langsam zehn 100mg Portionen L(+)-Ascorbinsäure eingetragen , wobei die Temperatur bei maximal 75°C gehalten wird. Anschließend wird 12 h bei dieser Temperatur gerührt.

25 Das Reaktionsgemisch wird mit einem Eisbad gekühlt und in 50ml Eiswasser gegeben, mit EEE versetzt, über Celite filtriert, die wäßrige Phase abgetrennt, nochmals mit etwas EEE nachextrahiert, die org.



Phasen vereinigt, 4x mit je ca. 20ml H<sub>2</sub>O-VE, 1x mit ges. NaCl-Lsg. neutral gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert.

Ausbeute: 250mg

HPLC-ESI-MS zeigt  $[M+H]^+ = 365.1$

5

### Beispiel 11: Zubereitungen

10

Im folgenden werden beispielhaft Rezepturen für kosmetische Zubereitungen angegeben, die Verbindungen nach Beispielen 1 - 3 enthalten. Im übrigen sind die INCI-Bezeichnungen der handelsüblichen Verbindungen angegeben:

15

UV-Pearl , OMC steht für die Zubereitung mit der INCI-Bezeichnung:

Water (for EU: Aqua), Ethylhexyl Methoxycinnamate, Silica, PVP, Chlorphenesin, BHT; diese Zubereitung ist im handel unter der Bezeichnung Eusolex®UV Pearl™OMC von der Merck KGaA, Darmstadt erhältlich.

20

Die anderen in den Tabellen angegebenen UV-Pearl sind jeweils analog zusammengesetzt, wobei OMC gegen die angegebenen UV-Filter ausgetauscht wurde.

Tabelle 1 W/O-Emulsionen (Zahlen in Gew.-%)

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10
Titanium dioxide		2	5							3
L-ascorbyl-6-[5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-chromone-2-carboxylat]	5	3	2	1	2				1	1
2-(1-Ethyl-hexyl)-5,7-dihydroxy-chromen-4-on						1	2	1		
Zinc oxide								5	2	
UV-Pearl , OMC	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Polyglyceryl-3-Dimerate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Hydrogenated Castor Oil	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Paraffinium Liquidum	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Caprylic/Capric Triglyceride	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Hexyl Laurate	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
PVP/Eicosene Copolymer	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Magnesium Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Tocopherol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Cyclomethicone	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Water	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

### Tabelle 1 (Fortsetzung)

[illegible]

### Tabelle 1 (Fortsetzung)

[illegible]

**Tabelle 2: O/W-Emulsionen, Zahlen in Gew.-%**

[illegible]

### Tabelle 2 (Fortsetzung)

[illegible]

### Tabelle 2 (Fortsetzung)

[illegible]

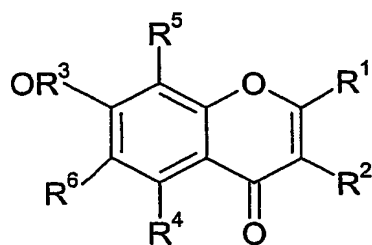




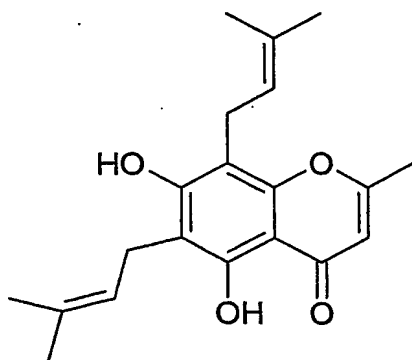
# Patentansprüche

1. Verbindung ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia-Ic

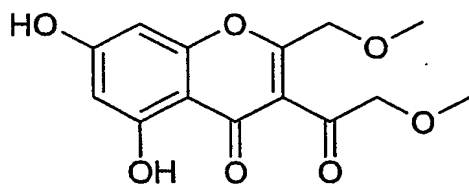
5



Ia



Ib



Ic

wobei

R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H, -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷,
- geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen,

10

- geradkettigen oder verzweigten C<sub>3</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkenylgruppen, geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder

- C<sub>3</sub>- bis C<sub>10</sub>-Cycloalkylgruppen und/oder C<sub>3</sub>- bis C<sub>12</sub>-Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppen mit n = 1 bis 3 überbrückt sein können,

R<sup>3</sup> steht für H oder geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen,

R<sup>4</sup> steht für H oder OR<sup>8</sup>,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H, -OH,

- geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen,

- geradkettigen oder verzweigten C<sub>3</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkenylgruppen,

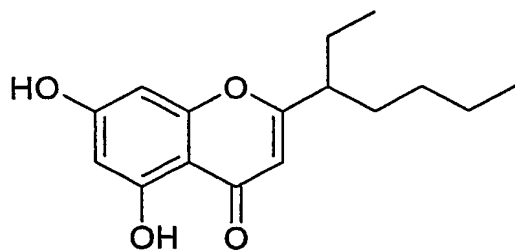
- geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und

R<sup>7</sup> steht für H, geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen, eine Polyhydroxy-Verbindung, wie vorzugsweise einen Ascorbinsäurerest oder glycosidische Reste und

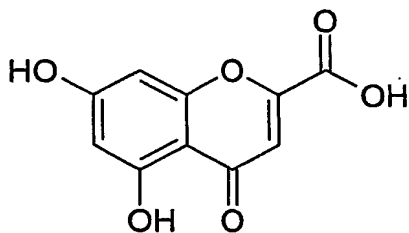
R<sup>8</sup> steht für H oder geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen,

wobei einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> für H oder eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-20</sub>-Alkylgruppe steht und der andere Rest steht für -C(=O)-R<sup>7</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup> oder eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppe, und mindestens einer der Reste R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> nicht für H steht, wenn R<sup>7</sup> gleich H ist.

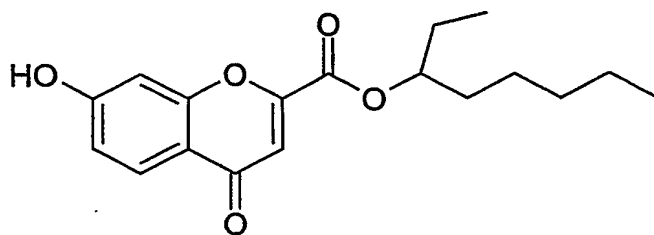
2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch dass es sich bei der Verbindung nach Formel Ia um eine Verbindung ausgewählt aus den Verbindungen mit den Formeln Id-Im handelt:



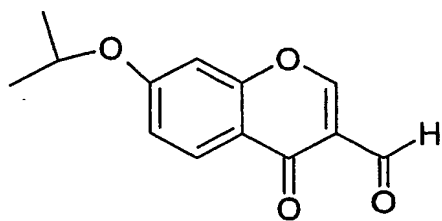
1d



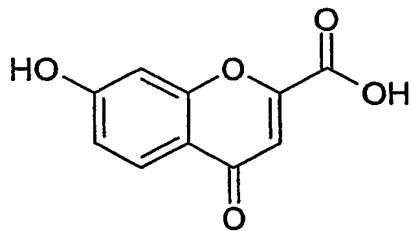
1e



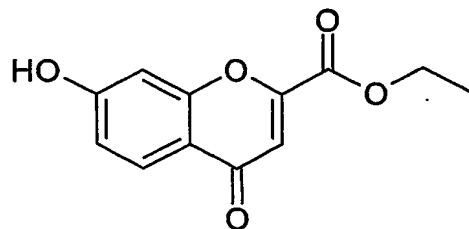
1f



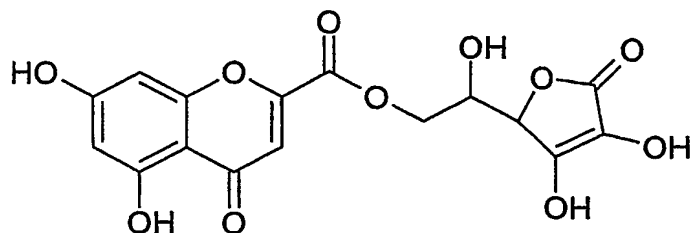
1g



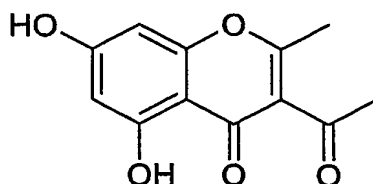
1h



1i



Ik



Im

3. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass mindestens 2 der Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ - $R^6$  verschieden von H sind.

5

4. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass ein Substituent aus  $R^1$  und  $R^2$  für  $-C(=O)-R^7$  oder  $-C(=O)-OR^7$  steht.

5. Verbindung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet dass  $R^3$  steht für H und  $R^4$  steht für OH, wobei vorzugsweise zusätzlich mindestens einer der Reste  $R^5$  und  $R^6$  für OH steht.

10

6. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet dass  $R^5$  und  $R^6$  für H stehen.

15

7. Verwendung mindestens einer Verbindung der Formel Ia bis Im oder einer Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formeln Ia bis Im mit Resten gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Pflege, Konservierung oder Verbesserung des allgemeinen Zustandes der Haut oder Haare.

20

8. Verwendung mindestens einer Verbindung der Formel Ia bis Im oder einer Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formeln Ia bis Im mit Resten gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Prophylaxe gegen zeit- und/oder lichtinduzierte Alterungsprozesse der menschlichen Haut oder menschlicher Haare, insbesondere zur Prophylaxe gegen trockene Haut, Faltenbildung und/oder Pigmentstörungen, und/oder zur Reduktion oder Verhinderung schädigender Effekte von UV-Strahlen auf die Haut.

9. Verwendung mindestens einer Verbindung der Formel Ia bis Im oder einer Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formeln Ia bis Im mit Resten gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Prophylaxe gegen oder Reduktion von Hautunebenheiten, wie Falten, feinen Linien, rauher Haut oder großporiger Haut.

10. Verwendung mindestens einer Verbindung der Formel Ia bis Im mit Resten gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung einer Zubereitung geeignet zur Prophylaxe und/oder Verhinderung von vorzeitiger Hautalterung, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Verhinderung von licht- oder alterungsbedingter Faltenbildung der Haut, zur Verminderung der Pigmentierungen und der Keratosis actinica und zur Prophylaxe und/oder Behandlung aller Krankheiten, die mit der normalen Alterung oder der licht-bedingten Alterung der Haut zusammenhängen.

11. Verwendung mindestens einer Verbindung der Formel Ia bis Im mit Resten gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung einer Zubereitung geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hautkrankheiten, die mit einer Störung der Keratinisierung verbunden sind, die Differenzierung und Zellproliferation betrifft, insbesondere zur Behandlung der Akne vulgaris, Akne comedonica, der polymorphen Akne, der Akne rosacea, der nodulären Akne, der Akne conglobata, der alters-

bedingten Aknen, der als Nebenwirkung auftretenden Aknen, wie der Akne solaris, der medikamenten-bedingten Akne oder der Akne professionalis, zur Behandlung anderer Störungen der Keratinisierung, insbesondere der Ichtyosen, der ichtyosi-formen Zustände, der Darrier-Krankheit, der Keratosis palmoplantaris, der Leukoplasien, der leukoplasiformen Zustände, der Haut- und Schleimhaut-flechten (Buccal) (Lichen), zur Behandlung anderer Hauterkrankungen, die mit einer Störung der Keratinisierung zusammenhängen und eine entzündliche und/oder immunoallergische Komponente haben und insbesondere aller Formen der Psoriasis, die die Haut, die Schleimhäute und die Finger und Zehennägel betreffen, und des psoriatischen Rheumas und der Haut-atopien, wie Ekzemen oder der respiratorischen Atopie oder auch der Hypertrophie des Zahnfleisches.

12. Verwendung mindestens einer Verbindung der Formel Ia bis Im mit Resten gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung einer Zubereitung geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung aller gutartigen oder bösartigen Wucherungen der Dermis oder Epidermis, die gegebenenfalls viralen Ursprungs sind, wie Verruca vulgaris, Veruca plana, Epidermodysplasia verruciformis, orale Papillomatose, Papillo-matosis florida, und der Wucherungen, die durch UV-Strahlung hervorgerufen werden können, insbesondere des Epithelioma baso-cellulare und Epithelioma spinocellulare.

13. Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel Ia bis Im mit Resten gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, sowie mindestens einen weiteren hautpflegenden Inhaltsstoff und mindestens einen für topische Anwendungen geeigneten Träger.

14. Zubereitung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitungen eine oder mehrere Verbindungen der Formel Ia bis Im in einer Menge von 0,01 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-% enthält.

- 5 15. Zubereitung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei mindestens einem weiteren hautpflegenden Inhaltsstoff um ein oder mehrere Antioxidantien und/oder Vitamine, vorzugsweise ausgewählt aus Vitamin C und dessen Derivaten, DL- $\alpha$ -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Nicotinsäure, Pantothensäure und Biotin, handelt, wobei die Zubereitung vorzugsweise kein Retinol-Derivat enthält.
- 10 16. Zubereitung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zubereitung einen oder mehrere UV-Filter enthält, die vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe, die 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 15 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze enthält.
- 20 17. Zubereitung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei mindestens einem weiteren hautpflegenden Inhaltsstoff um Pyrimidincarbonsäuren und/oder Aryloxime, vorzugsweise um Ectoin handelt.
- 25 18. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel Ia bis Im mit Resten gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit einem kosmetisch oder dermatologisch oder für Nahrungsmittel geeignetem Träger vermischt wird.
- 30 19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia bis Im mit Resten gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Herstellung erfolgt durch die Cyclisierung eines entsprechend substituierten o-Hydroxyacetophenones mit einem geeigneten Anhydrid oder mit einem geeigneten Acylchlorid.
- 35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/008043

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D311/22 A61K31/352 A61P17/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/029239 A (WYETH CORP) 10 April 2003 (2003-04-10) example 1	1-6, 19
X	DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1984, XP002309295 retrieved from STN Database accession no. 1975:511135 abstract & A. MONDON ET AL.: "Extractive from Cneoraceae. IV. Chromones and coumarins from Cneorum pulverulentum" CHEMISCHE BERICHTE., vol. 108, no. 6, 1975, pages 2005-2020, DE VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM.	1-6

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the International filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

10 December 2004

Date of mailing of the International search report

27/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008043

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CAPLUS            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US; 29 November 2002 (2002-11-29),            XP002309296            retrieved from STN            Database accession no. 2002:906276            abstract            &amp; S. J. HOSSEINIMEHR ET AL.:            "Radioprotective effects of            2-imino-3-[(chromon-2-yl)carbonyl]thiazoli            dines against gamma-irradiation in mice"            JOURNAL OF RADIATION RESEARCH,            vol. 43, no. 3, 2002, pages 293-300,            JP JAPAN RADIATION RESEARCH SOCIETY, TOKYO</p>	1-6
A	<p>WO 00/26206 A (LICHTENBERG ALICE ; MERCK            PATENT GMBH (DE); ROSSKOPF RALF (DE);            BUCHHO) 11 May 2000 (2000-05-11)            Seite 1, Formel (I)            page 5, line 19 - line 22            page 7, line 5 - line 12            page 7, line 31 - line 36            page 8, line 1 - line 3            page 8, line 17 - line 30            page 12, line 19 - line 21            page 13, line 2 - line 4            claims 6-12</p>	1-19
A	<p>WO 02/066001 A (PHARMASCIENCE LAB ;            PICCARDI NATHALIE (FR); BROUTIN NICOLE            (FR); MSIKA) 29 August 2002 (2002-08-29)            page 1, line 8 - line 11            Seite 5, Formel            page 8, line 6 - line 27</p>	1-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/008043

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
**Although claims 7-12 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**See supplemental sheet**

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**☐  
☐

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of II.1

Although claims 7-12 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008043

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03029239	A	10-04-2003	WO 03029239 A1	10-04-2003
			US 2003153599 A1	14-08-2003
WO 0026206	A	11-05-2000	DE 19850283 A1	04-05-2000
			DE 19850572 A1	04-05-2000
			AT 267822 T	15-06-2004
			AU 1036700 A	22-05-2000
			BR 9914814 A	03-07-2001
			CA 2348392 A1	11-05-2000
			CN 1131224 B	17-12-2003
			DE 59909616 D1	01-07-2004
			WO 0026206 A1	11-05-2000
			EP 1124815 A1	22-08-2001
			JP 2002528540 T	03-09-2002
			US 6538021 B1	25-03-2003
WO 02066001	A	29-08-2002	FR 2820974 A1	23-08-2002
			EP 1361854 A1	19-11-2003
			WO 02066001 A1	29-08-2002
			US 2004067246 A1	08-04-2004

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008043

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D311/22 A61K31/352 A61P17/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/029239 A (WYETH CORP) 10. April 2003 (2003-04-10) Beispiel 1	1-6, 19
X	----- DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1984, XP002309295 gefunden im STN Database accession no. 1975:511135 Zusammenfassung & A. MONDON ET AL.: "Extractive from Cneoraceae. IV. Chromones and coumarins from Cneorum pulverulentum" CHEMISCHE BERICHTE., Bd. 108, Nr. 6, 1975, Seiten 2005-2020, DE VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM. ----- -/-	1-6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Dezember 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/12/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoepfner, W

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008043

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CAPLUS            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US; 29. November 2002 (2002-11-29),            XP002309296            gefunden im STN            Database accession no. 2002:906276            Zusammenfassung            &amp; S. J. HOSSEINIMEHR ET AL.:            "Radioprotective effects of            2-imino-3-[(chromon-2-yl)carbonyl]thiazoli-            dines against gamma-irradiation in mice"            JOURNAL OF RADIATION RESEARCH,            Bd. 43, Nr. 3, 2002, Seiten 293-300,            JP JAPAN RADIATION RESEARCH SOCIETY, TOKYO</p>	1-6
A	<p>WO 00/26206 A (LICHTENBERG ALICE ; MERCK            PATENT GMBH (DE); ROSSKOPF RALF (DE);            BUCHHO) 11. Mai 2000 (2000-05-11)            Seite 1, Formel (I)            Seite 5, Zeile 19 - Zeile 22            Seite 7, Zeile 5 - Zeile 12            Seite 7, Zeile 31 - Zeile 36            Seite 8, Zeile 1 - Zeile 3            Seite 8, Zeile 17 - Zeile 30            Seite 12, Zeile 19 - Zeile 21            Seite 13, Zeile 2 - Zeile 4            Ansprüche 6-12</p>	1-19
A	<p>WO 02/066001 A (PHARMASCIENCE LAB ;            PICCARDI NATHALIE (FR); BROUTIN NICOLE            (FR); MSIKA) 29. August 2002 (2002-08-29)            Seite 1, Zeile 8 - Zeile 11            Seite 5, Formel            Seite 8, Zeile 6 - Zeile 27</p>	1-19

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/008043

### Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl die Ansprüche 7-12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

### Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.1

Obwohl die Ansprüche 7-12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.



# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008043

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03029239	A	10-04-2003	WO	03029239 A1	10-04-2003
			US	2003153599 A1	14-08-2003
WO 0026206	A	11-05-2000	DE	19850283 A1	04-05-2000
			DE	19850572 A1	04-05-2000
			AT	267822 T	15-06-2004
			AU	1036700 A	22-05-2000
			BR	9914814 A	03-07-2001
			CA	2348392 A1	11-05-2000
			CN	1131224 B	17-12-2003
			DE	59909616 D1	01-07-2004
			WO	0026206 A1	11-05-2000
			EP	1124815 A1	22-08-2001
			JP	2002528540 T	03-09-2002
			US	6538021 B1	25-03-2003
WO 02066001	A	29-08-2002	FR	2820974 A1	23-08-2002
			EP	1361854 A1	19-11-2003
			WO	02066001 A1	29-08-2002
			US	2004067246 A1	08-04-2004